SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezetimibe/Simvastatine EG 10 mg/10 mg tabletten
Ezetimibe/Simvastatine EG 10 mg/20 mg tabletten
Ezetimibe/Simvastatine EG 10 mg/40 mg tabletten
Ezetimibe/Simvastatine EG 10 mg/80 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe en 10 mg simvastatine.
Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe en 20 mg simvastatine.
Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe en 40 mg simvastatine.
Elke tablet bevat 10 mg ezetimibe en 80 mg simvastatine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke 10 mg/10 mg tablet bevat 51,6 mg lactosemonohydraat.

Elke 10 mg/20 mg tablet bevat 113,3 mg lactosemonohydraat.

Elke 10 mg/40 mg tablet bevat 236,5 mg lactosemonohydraat.

Elke 10 mg/80 mg tablet bevat 483,0 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Ezetimibe/Simvastatine EG 10 mg/10 mg tabletten: Lichtgeelbruine, gespikkelde, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 6 mm en vlak aan de ene zijde en met de code “511” aan de andere zijde.
Ezetimibe/Simvastatine EG 10 mg/20 mg tabletten: Lichtgeelbruine, gespikkelde, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 8 mm en vlak aan de ene zijde en met de code “512” aan de andere zijde.
Ezetimibe/Simvastatine EG 10 mg/40 mg tabletten: Lichtgeelbruine, gespikkelde, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van 10 mm en vlak aan de ene zijde en met de code “513” aan de andere zijde.
Ezetimibe/Simvastatine EG 10 mg/80 mg tabletten: Lichtgeelbruine, gespikkelde, capsulevormige, biconvexe tabletten van 17,5 x 7,55 mm vlak aan de ene zijde en met de code “515” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van cardiovasculaire voorvallen
Ezetimibe/Simvastatine EG is geïndiceerd om het risico op cardiovasculaire voorvallen (zie rubriek 5.1) te verlagen bij patiënten met een coronaire hartziekte (CHZ) en een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom (ACS), al dan niet vooraf behandeld met een statine.

Hypercholesterolemie
Ezetimibe/Simvastatine EG is geïndiceerd als aanvullende therapie bij dieet voor gebruik bij patiënten met primaire (heterozygote familiaire en niet-familiaire) hypercholesterolemie of gemengde hyperlipidemie waar gebruik van een combinatieproduct aangewezen is:
- patiënten die niet voldoende onder controle zijn met een statine alleen
- patiënten die al met een statine en ezetimibe worden behandeld

Homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH)
Ezetimibe/Simvastatine EG is geïndiceerd als aanvullende therapie bij dieet voor gebruik bij patiënten met HoFH. Patiënten kunnen daarnaast nog andere aanvullende behandelingen krijgen (bijv. low-density lipoprotein [LDL]-aferese).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hypercholesterolemie
De patiënt dient op een geschikt lipidenverlagend dieet te staan en dient dit dieet tijdens de behandeling met Ezetimibe/Simvastatine EG voort te zetten.

De wijze van toediening is oraal. Het doseringsbereik van Ezetimibe/Simvastatine EG is 10/10 mg/dag tot en met 10/80 mg/dag ’s avonds. In klinische gevallen waarin de optimale dosis van ezetimibe/simvastatine niet met Ezetimibe/Simvastatine EG kan worden gerealiseerd, kunnen andere vormen en sterktes van ezetimibe/simvastatine die op de markt verkrijgbaar zijn worden gebruikt. De gangbare dosering is 10/20 mg/dag of 10/40 mg/dag, als eenmalige dosis ’s avonds. De dosis van 10/80 mg wordt alleen aanbevolen bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een hoog risico op cardiovasculaire complicaties die met lagere doses hun streefwaarden niet hebben bereikt en bij wie de voordelen naar verwachting opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubrieken 4.4 en 5.1). De concentratie low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), het risico op coronaire hartziekte en de respons op de huidige cholesterolverlagende therapie van de patiënt moeten bij instelling van de therapie of bij aanpassing van de dosering in overweging worden genomen.

De dosis van Ezetimibe/Simvastatine EG moet op individuele basis worden vastgesteld, afgaande op de bekende werkzaamheid van de verschillende sterktes van Ezetimibe/Simvastatine EG (zie rubriek 5.1, tabel 2) en de respons op de huidige cholesterolverlagende therapie. Dosisaanpassingen, indien nodig, moeten met tussenpozen van niet minder dan 4 weken worden gedaan. Ezetimibe/Simvastatine EG kan met of zonder voedsel worden toegediend. De tablet mag niet doormidden gebroken worden.

Patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS-voorval
In het onderzoek naar de risicoverlaging van cardiovasculaire voorvallen (IMPROVE-IT) was de startdosering eenmaal daags 10/40 mg ’s avonds. De dosis van 10/80 mg wordt alleen aanbevolen als het klinische voordeel naar verwachting opweegt tegen de mogelijke risico’s.

Homozygote familiaire hypercholesterolemie
De aanbevolen startdosering voor patiënten met homozygote familiaire hypercholesterolemie is Ezetimibe/Simvastatine EG 10/40 mg/dag ’s avonds. De dosis van 10/80 mg wordt alleen aanbevolen als het klinische voordeel naar verwachting opweegt tegen de mogelijke risico’s (zie hierboven: rubrieken 4.3 en 4.4). Ezetimibe/Simvastatine EG kan worden gebruikt als aanvulling op andere lipidenverlagende behandelingen (zoals LDL-aferese) bij deze patiënten of als dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Bij patiënten die lomitapide gelijktijdig met Ezetimibe/Simvastatine EG gebruiken, mag de dosis van Ezetimibe/Simvastatine EG niet hoger zijn dan 10/40 mg/dag (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Ezetimibe/Simvastatine EG moet hetzij ≥ 2 uur voor of ≥ 4 uur na toediening van een galzuurbindend hars worden ingenomen.

Bij patiënten die amiodaron, amlodipine, verapamil, diltiazem of producten die elbasvir of grazoprevir bevatten, gelijktijdig met Ezetimibe/Simvastatine EG innemen, mag de dosis van Ezetimibe/Simvastatine EG niet hoger zijn dan 10/20 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Bij patiënten die lipidenverlagende doses (≥ 1 g/dag) niacine samen met Ezetimibe/Simvastatine EG innemen, mag de dosis van Ezetimibe/Simvastatine EG niet hoger zijn dan 10/20 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Gebruik bij ouderen
Voor oudere patiënten hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
Behandeling moet onder toezicht van een specialist worden ingesteld.

Adolescenten ≥ 10 jaar (puberale status: jongens Tanner-stadium II en hoger en meisjes die minstens een jaar postmenarchaal zijn): De klinische ervaring bij kinderen en adolescenten van 10-17 jaar is beperkt. De aanbevolen gebruikelijke aanvangsdosis is 10/10 mg eenmaal daags 's avonds. Het aanbevolen doseringsbereik is 10/10 mg tot maximaal 10/40 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Kinderen < 10 jaar: Ezetimibe/Simvastatine EG wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 10 jaar omdat er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2). De ervaring bij prepuberale kinderen is beperkt.

Gebruik bij leverinsufficiëntie
Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score 5-6) hoeft de dosering niet te worden aangepast. Behandeling met Ezetimibe/Simvastatine EG wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige (Child-Pugh-score 7-9) of ernstige (Child-Pugh-score > 9) leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2.).

Gebruik bij nierinsufficiëntie
Bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid ≥ 60 ml/min/1,73 m^2) hoeft de dosis niet te worden aangepast. Bij patiënten met chronisch nierlijden en een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 60 ml/min/1,73 m^2 is de aanbevolen dosis Ezetimibe/Simvastatine EG 10/20 mg eenmaal daags 's avonds (zie rubrieken 4.4, 5.1, en 5.2). Hogere doses moeten voorzichtig worden toegediend.

Wijze van toediening
Ezetimibe/Simvastatine EG wordt oraal toegediend. Ezetimibe/Simvastatine EG kan 's avonds als een enkele dosis worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Actieve leverziekte of onverklaarde aanhoudende verhoging van serumtransaminasen.
- Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (stoffen die de AUC met ongeveer 5 keer of meer verhogen) (zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycine, clarithromycine, telithromycine, hiv-proteaseremmers (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige toediening met gemfibrozil, ciclosporine of danazol (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Bij patiënten met HoFH die lomitapide gelijktijdig met doseringen > 10/40 mg Ezetimibe/Simvastatine EG gebruiken (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myopathie/Rabdomyolyse
Sinds het op de markt brengen van ezetimibe zijn er gevallen van myopathie en rabdomyolyse gemeld. De meeste patiënten die rabdomyolyse kregen, gebruikten een statine samen met ezetimibe. Rabdomyolyse is echter zeer zelden gemeld met ezetimibe als monotherapie en ook zeer zelden bij de toevoeging van ezetimibe aan andere middelen waarvan bekend is dat deze een hoger risico op rabdomyolyse geven.

Ezetimibe/Simvastatine EG bevat simvastatine. Net als andere remmers van HMG-CoA-reductase veroorzaakt simvastatine soms myopathie, wat zich manifesteert als spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte met een creatinekinase (CK) van meer dan tienmaal de bovenste waarde van het normale bereik (ULN). Soms neemt myopathie de vorm aan van rabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen secundair aan myoglobinurie, en in zeer zeldzame gevallen is deze fataal geweest. Bij een hoge mate van HMG-CoA-reductaseremmende activiteit in het plasma is de kans op myopathie verhoogd.

Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers is het risico op myopathie/rabdomyolyse voor simvastatine dosisafhankelijk. In een database van klinisch onderzoek waarin 41 413 patiënten met simvastatine werden behandeld, van wie 24 747 (dat is ongeveer 60 %) deelnamen aan onderzoeken met een mediane follow-up van minstens vier jaar, was de incidentie van myopathie ongeveer 0,03 %, 0,08 % en 0,61 % voor respectievelijk 20, 40 en 80 mg/dag. In deze onderzoeken werden de patiënten zorgvuldig gecontroleerd en sommige geneesmiddelen die interactie vertoonden, werden uitgesloten.

In een klinisch onderzoek waarbij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct werden behandeld met simvastatine 80 mg/dag (gemiddelde follow-up 6,7 jaar), was de incidentie van myopathie ongeveer 1,0 % in vergelijking met 0,02 % voor patiënten die met 20 mg/dag behandeld werden. Ongeveer de helft van deze gevallen van myopathie trad tijdens het eerste jaar van de behandeling op. De incidentie van myopathie tijdens elk volgend jaar van behandeling was ongeveer 0,1 % (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Het risico op myopathie is bij patiënten die Ezetimibe/Simvastatine EG 10/80 mg gebruiken groter dan met andere statinegebaseerde therapieën met een vergelijkbare LDL-C-verlaging. Daarom dient de dosis van 10/80 mg Ezetimibe/Simvastatine EG alleen te worden gebruikt bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie en een hoog risico op cardiovasculaire complicaties die met lagere doses hun streefwaarden niet hebben bereikt en bij wie de voordelen naar verwachting opwegen tegen de mogelijke risico's. Bij patiënten die Ezetimibe/Simvastatine EG 10/80 mg gebruiken en die een middel nodig hebben dat interacties geeft, moet een lagere dosis van Ezetimibe/Simvastatine EG of een alternatieve statinegebaseerde therapie met minder kans op geneesmiddelinteracties worden gebruikt (zie hieronder “Maatregelen om het risico op myopathie als gevolg van geneesmiddelinteracties te verminderen” en rubrieken 4.2, 4.3 en 4.5).

In de IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) studie werden 18 144 patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS-voorval gerandomiseerd naar ezetimibe/simvastatine 10/40 mg per dag (n = 9 067) of simvastatine 40 mg per dag (n = 9 077). Gedurende een mediane follow-up van 6,0 jaar was de incidentie van myopathie 0,2 % voor ezetimibe/simvastatine en 0,1 % voor simvastatine, waarbij myopathie werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of -pijn met een serum CK ≥ 10 maal ULN of twee opeenvolgende observaties van CK ≥ 5 en < 10 maal ULN. De incidentie van rabdomyolyse was 0,1 % voor ezetimibe/simvastatine en 0,2 % voor simvastatine, waarbij rabdomyolyse werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of -pijn met een serum CK ≥ 10 maal ULN met bewijs van nierschade, ≥ 5

maal ULN en < 10 maal ULN bij twee opeenvolgende waarnemingen met bewijs van nierschade of CK ≥ 10 000 IE/l zonder bewijs van nierschade (zie rubriek 4.8).

In een klinisch onderzoek waarin meer dan 9 000 patiënten met chronisch nierlijden werden gerandomiseerd naar ezetimibe/simvastatine 10 mg/20 mg per dag (n = 4 650) of naar placebo (n = 4 620) (mediane follow-up 4,9 jaar), was de incidentie van myopathie 0,2 % voor ezetimibe/simvastatine en 0,1 % voor placebo (zie rubriek 4.8).

In een klinische studie waarin patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire ziekten werden behandeld met simvastatine 40 mg/dag (mediane follow-up 3,9 jaar), kwam myopathie voor bij ongeveer 0,05 % van de patiënten die van niet-Chinese afkomst waren (n = 7 367) vergeleken met 0,24 % van de patiënten van Chinese afkomst (n = 5 468). Hoewel de enige Aziatische populatie beoordeeld in dit klinisch onderzoek van Chinese afkomst was, is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van Ezetimibe/Simvastatine EG aan Aziatische patiënten en moet de laagste benodigde dosis gebruikt worden.

Verminderde werking van transporteiwitten
Verminderde werking van OATP-transporteiwitten in de lever kan de systemische blootstelling aan simvastatinezuur en het risico op myopathie en rabdomyolyse doen verhogen. Een verminderde werking kan zich voordoen als resultaat van remming door geneesmiddelen die interacties vertonen (bijv. ciclosporine) of bij patiënten die drager zijn van het SLCO1B1 c.521T>C-genotype.

Patiënten die drager zijn van het SLCO1B1-allel (c.521T>C), dat codeert voor een minder actief OATP1B1-eiwit, hebben een verhoogde systemische blootstelling aan simvastatinezuur en een grotere kans op myopathie. Het risico op myopathie gerelateerd aan hoge dosis (80 mg) simvastatine is in het algemeen ongeveer 1 %, zonder genetisch onderzoek. Op basis van de resultaten van het SEARCH-onderzoek hebben dragers van het homozygote C-allel (ook wel CC genaamd) die worden behandeld met 80 mg een risico van 15 % op myopathie binnen een jaar, terwijl het risico bij dragers van het heterozygote C-allel (CT) 1,5 % bedraagt. Het overeenkomstige risico is 0,3 % bij patiënten met het meest voorkomende genotype (TT) (zie rubriek 5.2). Waar beschikbaar zou genotypering voor de aanwezigheid van het C-allel moeten worden overwogen als deel van de voordelen/risico-beoordeling alvorens 80 mg simvastatine voor te schrijven aan individuele patiënten en hoge doses zouden vermeden moeten worden bij diegenen die drager zijn van het CC-genotype. De afwezigheid van dit gen tijdens de genotypering sluit echter niet uit dat myopathie nog steeds kan voorkomen.

Meting van het creatinekinase
Het creatinekinase (CK) mag niet worden gemeten na zware lichamelijke inspanning of als er een andere plausibele oorzaak van de CK-verhoging is, omdat het dan moeilijk is de waarde te interpreteren. Als de CK-spiegel bij het begin al significant verhoogd is (> 5x ULN), moet de spiegel 5 tot 7 dagen later opnieuw worden gemeten om de resultaten te bevestigen.

Vóór de behandeling
Alle patiënten die met Ezetimibe/Simvastatine EG starten of bij wie de dosis Ezetimibe/Simvastatine EG wordt verhoogd, moeten worden geïnformeerd over het risico op myopathie en moeten worden aangespoord om onverklaarde spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte direct te melden.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met predisponerende factoren voor rabdomyolyse. Om een referentiebaselinewaarde vast te stellen, moet in de volgende gevallen het CK vóór instelling van de behandeling worden gemeten:
- Ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar)
- Vrouwelijk geslacht
- Nierfunctiestoornis
- Ongecontroleerde hypothyreoïdie
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit bij gebruik van een statine of fibraat

- Overmatig alcoholgebruik.

In dergelijke gevallen dienen de risico's van de behandeling afgewogen te worden tegen de mogelijke voordelen en is klinisch toezicht aanbevolen. Als een patiënt eerder met een fibraat of een statine een spieraandoening heeft gehad, moet behandeling met elk statinebevattend product (zoals Ezetimibe/Simvastatine EG) altijd met voorzichtigheid worden ingesteld. Als de CK-spiegel significant verhoogd is ten opzichte van de baseline (> 5 x ULN), dient de behandeling niet te worden opgestart.

Tijdens de behandeling
Als er bij een patiënt die met Ezetimibe/Simvastatine EG wordt behandeld, spierpijn, -zwakte of -kramp optreedt, moet het CK worden gemeten. Als blijkt dat deze waarden zonder zware lichamelijke inspanning significant verhoogd zijn (> 5 x ULN), moet de behandeling worden gestaakt. Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs als het CK < 5 x ULN is, kan stopzetting van de behandeling worden overwogen. Als myopathie om een andere reden wordt vermoed, moet de behandeling worden gestaakt.

Als de symptomen verdwijnen en de CK-spiegels weer naar normaal terugkeren, kan hervatting van de behandeling met Ezetimibe/Simvastatine EG of toediening van een ander statinehoudend product in de laagste dosis en onder strikte controle worden overwogen.

Een hoger percentage van myopathie werd waargenomen bij patiënten bij wie de dosis simvastatine werd verhoogd tot 80 mg (zie rubriek 5.1). Periodieke meting van het CK wordt aanbevolen omdat dit nuttig kan zijn om subklinische gevallen van myopathie te identificeren. Er is echter geen zekerheid dat dergelijke controle myopathie zal voorkomen.

Immuungemedieerde necrotiserende myopathie
Zeer zelden zijn gevallen van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gemeld tijdens of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinekinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling.

Enkele dagen voor electieve ingrijpende chirurgie en als een andere belangrijke medische of chirurgische omstandigheid dat noodzakelijk maakt, moet de behandeling met Ezetimibe/Simvastatine EG tijdelijk worden stopgezet.

Maatregelen om het risico op myopathie als gevolg van geneesmiddeleninteracties te verminderen (zie rubriek 4.5)
De kans op myopathie en rabdomyolyse neemt aanzienlijk toe door gelijktijdig gebruik van ezetimibe/simvastatine en krachtige CYP3A4-remmers (zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycine, clarithromycine, telithromycine, hiv-proteaseremmers (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, geneesmiddelen die cobicistat bevatten), en ook ciclosporine, danazol en gemfibrozil. Het gebruik van deze geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Door de aanwezigheid van simvastatine in Ezetimibe/Simvastatine EG is de kans op myopathie en rabdomyolyse ook verhoogd bij gelijktijdig gebruik met andere fibraten, lipidenverlagende doses (≥ 1 g/dag) niacine of bij gelijktijdig gebruik van amiodaron, amlodipine, verapamil of diltiazem met bepaalde doses Ezetimibe/Simvastatine EG (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Het risico op myopathie, met inbegrip van rabdomyolyse, kan toenemen door gelijktijdige toediening van fusidinezuur en Ezetimibe/Simvastatine EG. Bij patiënten met HoFH kan dit risico toenemen door gelijktijdig gebruik van lomitapide en Ezetimibe/Simvastatine EG (zie rubriek 4.5).

Daarom is ten aanzien van CYP3A4-remmers gelijktijdig gebruik van Ezetimibe/Simvastatine EG met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycine, clarithromycine, telithromycine, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Als behandeling met krachtige CYP3A4-

remmers (stoffen die de AUC met ongeveer 5 keer of meer verhogen) niet te vermijden is, moet de therapie met Ezetimibe/Simvastatine EG tijdens die behandeling worden opgeschort (en het gebruik van een andere statine worden overwogen). Daarnaast moet voorzichtigheid worden betracht bij het combineren van Ezetimibe/Simvastatine EG met bepaalde minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazol, verapamil en diltiazem (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Gelijktijdig gebruik van pompelmoessap en Ezetimibe/Simvastatine EG moet worden vermeden.

Simvastatine mag niet samen toegediend worden met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stopzetten van de behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, dient de behandeling met statines te worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen van rabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die een combinatie van fusidinezuur en statines kregen (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies in te winnen bij symptomen van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid.

Zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur mag de statinetherapie worden hervat.

In uitzonderlijke omstandigheden waarbij voor langere duur systemisch fusidinezuur nodig is, bijv. voor de behandeling van ernstige infecties, moet gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Simvastatine EG en fusidinezuur alleen worden overwogen na individuele beoordeling en onder strikt medisch toezicht.

Gelijktijdig gebruik van ezetimibe/simvastatine in hogere doses dan 10/20 mg per dag met lipidenverlagende doses (≥ 1 g/dag) niacine moet worden vermeden, tenzij het klinische voordeel waarschijnlijk opweegt tegen de verhoogde kans op myopathie (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers en lipidenwijzigende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) is in zeldzame gevallen gepaard gegaan met myopathie/rabdomyolyse; in monotherapie kunnen beide middelen myopathie veroorzaken.

In een klinisch onderzoek (mediane opvolgtijd 3,9 jaar) bij patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire ziekten en met LDL-C-gehaltes die goed onder controle waren, die simvastatine 40 mg/dag met of zonder ezetimibe 10 mg innamen, is geen aanvullende verbetering van cardiovasculaire resultaten verkregen met de toevoeging van lipidenwijzigende doses (≥ 1 g/dag) van niacine (nicotinezuur). Daarom moeten artsen die combinatietherapie met simvastatine en lipidenwijzigende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) of producten met niacine overwegen, de mogelijke voordelen en risico's zorgvuldig afwegen en patiënten nauwgezet controleren op tekenen en symptomen van spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte, met name tijdens de eerste maanden van de behandeling en als de dosis van een van beide middelen verhoogd wordt.

Daarnaast werd in dit onderzoek vastgesteld dat de incidentie van myopathie ongeveer 0,24 % bedroeg bij patiënten van Chinese afkomst die simvastatine 40 mg of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg innamen, in vergelijking met 1,24 % bij patiënten van Chinese afkomst die gelijktijdig simvastatine 40 mg, of ezetimibe/simvastatine 10/40 mg en nicotinezuur met gemodificeerde afgifte/laropiprant 2000 mg/40 mg innamen. Hoewel de enige Aziatische populatie die in dit klinisch onderzoek werd onderzocht van Chinese afkomst was, omdat de incidentie van myopathie hoger is bij patiënten van Chinese afkomst dan bij patiënten van niet-Chinese afkomst, wordt gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Simvastatine EG met lipidenwijzigende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) niet aanbevolen bij Aziatische patiënten.

De structuur van acipimox is gerelateerd aan die van niacine. Hoewel acipimox niet onderzocht werd, is het risico op spiergerelateerde toxische effecten mogelijk vergelijkbaar met dat van niacine.

Gelijktijdig gebruik van ezetimibe/simvastatine in doses hoger dan 10/20 mg/dag met amiodaron, amlodipine, verapamil of diltiazem moet worden vermeden. Bij patiënten met HoFH moet gelijktijdig

gebruik van Ezetimibe/Simvastatine EG in doses hoger dan 10/40 mg/dag met lomitapide worden vermeden (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.5).

Patiënten die andere geneesmiddelen innemen waarvan bekend is dat deze bij therapeutische doses samen met Ezetimibe/Simvastatine EG, met name hogere doses Ezetimibe/Simvastatine EG, een matig remmend effect op CYP3A4 hebben, kunnen een verhoogd risico op myopathie lopen. Wanneer Ezetimibe/Simvastatine EG samen met een matige CYP3A4- remmer (stoffen die de AUC met ongeveer 2-5 keer verhogen) wordt toegediend, kan een dosisaanpassing noodzakelijk zijn. Voor bepaalde matige CYP3A4-remmers, bijv. diltiazem, wordt een maximumdosis van 10/20 mg Ezetimibe/Simvastatine EG aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Simvastatine is een substraat van de efflux transporter Breast Cancer Resistant Protein (BCRP). Gelijktijdige toediening van middelen die BCRP-remmers zijn (bijv. elbasvir en grazoprevir) kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en een verhoogd risico op myopathie; daarom moet, afhankelijk van de voorgeschreven dosis, een dosisaanpassing van simvastatine worden overwogen. Gelijktijdige toediening van elbasvir en grazoprevir met simvastatine werd niet onderzocht; echter, de dosis simvastatine mag niet hoger zijn dan 20 mg per dag bij patiënten die gelijktijdig medicatie krijgen met middelen die elbasvir of grazoprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe/simvastatine samen met fibraten zijn niet onderzocht. Het risico op myopathie is verhoogd als simvastatine samen met fibraten (vooral gemfibrozil) wordt gebruikt. Daarom is gelijktijdig gebruik van Ezetimibe/Simvastatine EG met gemfibrozil gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en gelijktijdige toediening met andere fibraten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Daptomycine
Gevallen van myopathie en/of rabdomyolyse zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijvoorbeeld simvastatine en ezetimibe/simvastatine) met daptomycine. Voorzichtigheid is geboden wanneer HMG-CoA-reductaseremmers met daptomycine worden voorgeschreven, aangezien beide middelen in monotherapie myopathie en/of rabdomyolyse kunnen veroorzaken. Tijdelijk stoppen met Ezetemibie/Simvastatine EG moet worden overwogen bij patiënten die daptomycine gebruiken tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening zwaarder wegen dan het risico. Raadpleeg de productinformatie van daptomycine om verdere informatie te verkrijgen over de mogelijke interactie met HMG-CoA-reductaseremmers (bijvoorbeeld simvastatine en ezetimibe/simvastatine) en voor verdere richtlijnen met betrekking tot monitoring (zie rubriek 4.5).

Leverenzymen
In gecontroleerde onderzoeken bij patiënten die ezetimibe gelijktijdig met simvastatine kregen, zijn opeenvolgende verhogingen van de transaminasen (≥ 3x ULN) waargenomen (zie rubriek 4.8).

Bij de IMPROVE-IT-studie werden 18.144 patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS gerandomiseerd naar ezetimibe/simvastatine 10/40 mg per dag (n=9 067) of simvastatine 40 mg per dag (n=9 077). Gedurende een mediane follow-up van 6,0 jaar was de incidentie van opeenvolgende verhogingen van transaminasen (≥ 3 x ULN) 2,5 % voor ezetimibe/simvastatine en 2,3 % voor simvastatine (zie rubriek 4.8).

In een gecontroleerd klinisch onderzoek waarin meer dan 9 000 patiënten met chronisch nierlijden werden gerandomiseerd naar ezetimibe/simvastatine 10/20 mg/dag (n = 4 650) of naar placebo (n = 4 620) (mediane follow-up 4,9 jaar) was de incidentie van opeenvolgende verhogingen van transaminasen (≥ 3 X ULN) 0,7 % voor ezetimibe/simvastatine en 0,6 % voor placebo (zie rubriek 4.8).

Aanbevolen wordt de leverfunctie te controleren vóór het opstarten van de behandeling met Ezetimibe/Simvastatine EG en ook daarna als dat klinisch geïndiceerd is. Bij patiënten bij wie de dosis wordt verhoogd tot 10 mg/80 mg, moet vóór de verhoging, drie maanden na de verhoging tot de dosis van 10 mg/80 mg, en periodiek daarna (bijv. halfjaarlijks) gedurende het eerste jaar van de behandeling

een aanvullende controle worden verricht. Speciale aandacht moet worden besteed aan patiënten bij wie de serumtransaminasespiegels stijgen; bij deze patiënten moeten de metingen direct worden herhaald en daarna frequenter worden uitgevoerd. Als de transaminasespiegels een stijgende tendens vertonen, met name als deze stijgen tot een niveau van 3 x ULN en aanhouden, moet de behandeling met het geneesmiddel worden stopgezet. Bemerk dat ALAT afkomstig kan zijn van de spieren. Een stijging van ALAT samen met een verhoogd CK kan dus op myopathie wijzen (zie hierboven "Myopathie/rabdomyolyse").

Er zijn zeldzame postmarketingmeldingen van fataal en niet-fataal leverfalen bij patiënten die statines innemen, waaronder simvastatine. Als er ernstige leverschade met klinische symptomen en/of hyperbilirubinemie of geelzucht optreedt tijdens behandeling met Ezetimibe/Simvastatine EG, onderbreek dan direct de behandeling. Als er geen andere oorzaak gevonden wordt, herstart Ezetimibe/Simvastatine EG dan niet.

Ezetimibe/Simvastatine EG moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol consumeren.

Leverfunctiestoornis
Omdat het effect van een verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis niet bekend is, wordt Ezetimibe/Simvastatine EG niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Diabetes mellitus
Sommige gegevens wijzen erop dat statines als klasse het bloedglucosegehalte verhogen en bij sommige patiënten met een hoog risico op diabetes in de toekomst, tot een niveau van hyperglykemie kunnen leiden waarbij formele diabeteszorg aangewezen is. Dit risico wordt echter gecompenseerd door de vermindering van het vasculaire risico met statines en mag daarom geen reden zijn om de behandeling met statines te stoppen. Patiënten met dit risico (nuchter glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten klinisch en biochemisch worden gecontroleerd volgens de nationale richtlijnen.

Pediatrische patiënten (10-17 jaar)
De werkzaamheid en veiligheid van ezetimibe samen met simvastatine toegediend bij patiënten van 10 tot 17 jaar met heterozygote familiaire hypercholesterolemie zijn beoordeeld in een gecontroleerd klinisch onderzoek bij adolescente jongens (Tanner-stadium II of hoger) en bij meisjes die minstens een jaar postmenarchaal waren.

In dit beperkte gecontroleerde onderzoek was er in het algemeen geen waarneembaar effect op de groei of seksuele rijping bij de adolescente jongens of meisjes, of een effect op de duur van de menstruatiecyclus bij de meisjes. Het effect van ezetimibe gedurende een behandelingsperiode > 33 weken op de groei en seksuele rijping is echter niet onderzocht (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe samen toegediend met doses simvastatine boven 40 mg/dag zijn bij pediatrische patiënten van 10 tot 17 jaar niet onderzocht.

Ezetimibe is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 10 jaar of bij premenarchale meisjes (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

De werkzaamheid van behandeling met ezetimibe op lange termijn bij patiënten jonger dan 17 jaar om de morbiditeit en mortaliteit in de volwassenheid te verminderen is niet onderzocht.

Fibraten
De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe samen toegediend met fibraten zijn niet vastgesteld (zie hierboven en rubrieken 4.3 en 4.5).

Anticoagulantia

Als Ezetimibe/Simvastatine EG wordt toegevoegd aan warfarine, een ander coumarine-anticoagulans of fluindion, moet de International Normalised Ratio (INR) goed worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Interstitiële longziekte
Gevallen van interstitiële longziekte zijn gemeld bij gebruik van sommige statines, waaronder simvastatine, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). De kenmerken kunnen o.a. bestaan uit dyspneu, niet-productieve hoest en verslechtering van de algemene gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als wordt vermoed dat een patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, moet de behandeling met Ezetimibe/Simvastatine EG worden gestaakt.

Myasthenia gravis / Oculaire myasthenie
Er zijn enkele gevallen gemeld waarbij statines Myasthenia gravis of oculaire myasthenie 'de novo' induceerden dan wel reeds bestaande Myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden (zie rubriek 4.8). Het gebruik van Ezetimibe/simvastatin moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Hulpstoffen
Dit product bevat lactose (als monohydraat). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1mmol natrium (23mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Interacties met lipidenverlagende geneesmiddelen die in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken
Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, is bij gelijktijdige toediening van simvastatine met fibraten verhoogd. Daarnaast is er een farmacokinetische interactie van simvastatine met gemfibrozil die leidt tot een verhoogde plasmaconcentratie van simvastatine (zie hieronder "Farmacokinetische interacties" en rubrieken 4.3 en 4.4). Gelijktijdige toediening van simvastatine met lipidenwijzigende doses (≥1 g/dag) niacine is in zeldzame gevallen gepaard gegaan met myopathie/rabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

Fibraten kunnen de excretie van cholesterol in de gal verhogen, wat tot cholelithiase kan leiden. In een preklinisch onderzoek bij honden verhoogde ezetimibe de concentratie cholesterol in de gal (zie rubriek 5.3). Hoewel de relevantie van deze preklinische bevinding voor de mens onbekend is, wordt gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Simvastatine EG met fibraten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

De onderstaande tabel bevat aanbevelingen voor het voorschrijven van middelen die interactie vertonen (nadere details staan in de tekst; zie ook rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Geneesmiddelinteracties die gepaard gaan met een verhoogd risico op myopathie/rabdomyolyse

Middel met interactie	**Aanbevelingen voor het voorschrijven**
Krachtige CYP 3 A4-remmers, bijv. Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erythromycine	**Gecontra-indiceerd met Ezetimibe/Simvastatine EG**

Clarithromycine Telithromycine Hiv-proteaseremmers (bijv. nelfinavir) Boceprivir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporine Danazol Gemfibrozil	
Andere fibraten Fusidinezuur Palbociclib	Niet aanbevolen met Ezetimibe/Simvastatine EG
Ribociclib	Dient vermeden te worden met Ezetimibe/Simvastatine EG
Niacine (nicotinezuur) (≥ 1 g/dag)	Voor Aziatische patiënten niet aanbevolen met Ezetimibe/Simvastatine EG
Lomitapide	Bij patiënten met HoFH, niet meer dan 10/40 mg Ezetimibe/Simvastatine EG per dag
Daptomycine	Tijdelijk stoppen met Ezetimibe/Simvastatine EG moet worden overwogen bij patiënten die daptomycine gebruiken tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening zwaarder wegen dan het risico (zie rubriek 4.4)
Amiodaron Amlodipine Verapamil Diltiazem Niacine (≥ 1 g/dag) Elbasvir Grazoprevir	Niet meer dan 10/20 mg Ezetimibe/Simvastatine EG per dag
Pompelmoessap	Vermijd pompelmoessap bij gebruik van Ezetimibe/Simvastatine EG

Effecten van andere geneesmiddelen op Ezetimibe/Simvastatine EG

Ezetimibe/Simvastatine EG
Niacine: In een onderzoek bij 15 gezonde volwassenen gaf gelijktijdig gebruik van ezetimibe/simvastatine (10/20 mg/dag gedurende 7 dagen) een geringe verhoging van de gemiddelde AUC's van niacine (22 %) en nicotinurinezuur (19 %) toegediend als NIASPAN tabletten met vertraagde afgifte (1 000 mg 2 dagen lang en 2 000 mg 5 dagen lang na een vetarm ontbijt). In hetzelfde onderzoek gaf gelijktijdig toegediend NIASPAN een geringe verhoging van de gemiddelde AUC's van ezetimibe (9 %), totaal ezetimibe (26 %), simvastatine (20 %) en simvastatinezuur (35 %) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Er zijn geen geneesmiddelinteractiestudies met hogere doses simvastatine verricht.

Ezetimibe
Antacida: Gelijktijdige toediening met antacida verminderde de absorptiesnelheid van ezetimibe maar had geen effect op de biologische beschikbaarheid van ezetimibe. Deze verminderde absorptiesnelheid wordt niet als klinisch significant beschouwd.

Colestyramine: Gelijktijdige toediening met colestyramine verminderde de gemiddelde oppervlakte onder de curve (AUC) van totaal ezetimibe (ezetimibe + ezetimibeglucuronide) met ongeveer 55 %. De versterkte LDL-C-verlaging door toevoeging van ezetimibe/simvastatine aan colestyramine kan door deze interactie worden afgezwakt (zie rubriek 4.2).

Ciclosporine: In een onderzoek na niertransplantatie bij 8 patiënten met een creatinineklaring ≥ 50 ml/min op een stabiele dosis ciclosporine, resulteerde een eenmalige dosis ezetimibe 10 mg in een verhoging met een factor 3,4 (bereik 2,3–7,9-voud) van de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe in vergelijking met een gezonde controlepopulatie, die alleen ezetimibe kreeg, uit een andere studie (n = 17). In een ander onderzoek vertoonde een niertransplantatiepatiënt met ernstige nierfunctiestoornis die ciclosporine en meerdere andere geneesmiddelen kreeg een 12 maal hogere blootstelling aan totaal ezetimibe dan patiënten in de controlegroep die alleen ezetimibe kregen. In een gekruist onderzoek in twee periodes bij 12 gezonde proefpersonen leidde dagelijkse toediening van 20 mg ezetimibe gedurende 8 dagen met een eenmalige dosis ciclosporine 100 mg op dag 7 tot een gemiddelde verhoging van 15 % van de AUC van ciclosporine (bereik 10 % afname tot 51 % toename) versus een eenmalige dosis ciclosporine 100 mg alleen. Een gecontroleerd onderzoek naar het effect van gelijktijdig toegediend ezetimibe op de blootstelling aan ciclosporine bij niertransplantatiepatiënten is niet verricht. Gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Simvastatine EG met ciclosporine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Fibraten: Gelijktijdige toediening van fenofibraat of gemfibrozil verhoogde de concentraties totaal ezetimibe met ongeveer een factor 1,5 respectievelijk 1,7. Hoewel deze verhogingen niet als klinisch significant worden beschouwd, is gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Simvastatine EG met gemfibrozil gecontra-indiceerd en wordt gelijktijdige toediening met andere fibraten niet aanbevolen (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Simvastatine
Simvastatine is een substraat van cytochroom P450 3A4. Krachtige remmers van cytochroom P450-3A4 verhogen het risico op myopathie en rabdomyolyse door de remmende werking op HMG-CoA reductase in het plasma te verhogen gedurende de behandeling met simvastatine. Deze remmers zijn onder meer itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, hiv-proteaseremmers (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten. Gelijktijdig gebruik met itraconazol verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur (de actieve bètahydroxyzuurmetaboliet) met meer dan een factor 10. Telitromycine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 11.

Gelijktijdig gebruik met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers (zoals nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycine, claritromycine, telitromycine, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten is gecontra-indiceerd, net als gebruik met gemfibrozil, ciclosporine en danazol (zie rubriek 4.3). Als behandeling met krachtige CYP3A4-remmers (stoffen die de AUC met ongeveer 5 keer of meer verhogen) niet te vermijden is, moet de inname van Ezetimibe/Simvastatine EG tijdens de behandeling worden opgeschort (en het gebruik van een andere statine worden overwogen). Voorzichtigheid is geboden bij het combineren van Ezetimibe/Simvastatine EG met bepaalde minder krachtige CYP3A4-remmers zoals fluconazol, verapamil of diltiazem (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Fluconazol: Bij gelijktijdige toediening van simvastatine en fluconazol zijn zeldzame gevallen van rabdomyolyse gemeld (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine: Bij gelijktijdige toediening van ciclosporine met Ezetimibe/Simvastatine EG is het risico op myopathie/rabdomyolyse verhoogd; daarom is het gebruik met ciclosporine gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Hoewel het mechanisme niet volledig opgehelderd is, blijkt ciclosporine de AUC van HMG-CoA-reductaseremmers te verhogen. De AUC-verhoging voor simvastatinezuur is waarschijnlijk deels te wijten aan remming van CYP3A4 en/of OATP1B1.

Danazol: Bij gelijktijdige toediening van danazol met Ezetimibe/Simvastatine EG is het risico op myopathie/rabdomyolyse verhoogd, daarom is het gebruik met danazol gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Gemfibrozil: Gemfibrozil verhoogt de AUC van simvastatinezuur met een factor 1,9, mogelijk door remming van de glucuronidatiepathway en/of OATP1B1 (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Gelijktijdige toediening met gemfibrozil is gecontra-indiceerd.

Fusidinezuur: Het risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse, kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statines. Het mechanisme van deze interactie (ongeacht of het farmacodynamisch of farmacokinetisch is, of beide) is nog niet bekend. Bij patiënten die deze combinatie kregen toegediend, werden gevallen van rabdomyolyse (soms met fatale afloop) gemeld.
Als behandeling met systemisch fusidinezuur nodig is, dient de inname van Ezetimibe/Simvastatine EG te worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur (zie rubriek 4.4).

Amiodaron: Bij gelijktijdige toediening van amiodaron met simvastatine is het risico op myopathie en rabdomyolyse verhoogd (zie rubriek 4.4). In een klinisch onderzoek werd myopathie gemeld bij 6 % van de patiënten die simvastatine 80 mg en amiodaron kregen. Daarom mag de dosis Ezetimibe/Simvastatine EG bij patiënten die gelijktijdig met amiodaron worden behandeld niet hoger zijn dan 10 mg/20 mg per dag.
Calciumantagonisten:

- *Verapamil:* Het risico op myopathie en rabdomyolyse wordt verhoogd door gelijktijdige toediening van verapamil en simvastatine 40 mg of 80 mg (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetisch onderzoek verhoogde gelijktijdige toediening van simvastatine en verapamil de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,3, waarschijnlijk ten dele door remming van CYP3A4. Daarom mag de dosis Ezetimibe/Simvastatine EG bij patiënten die gelijktijdig met verapamil worden behandeld niet hoger zijn dan 10 mg/20 mg per dag.

- *Diltiazem:* Het risico op myopathie en rabdomyolyse neemt toe door gelijktijdige toediening van diltiazem met simvastatine 80 mg (zie rubriek 4.4). In een farmacokinetisch onderzoek verhoogde gelijktijdige toediening van diltiazem met simvastatine de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,7, waarschijnlijk door remming van CYP3A4. Daarom mag de dosis Ezetimibe/Simvastatine EG bij patiënten die gelijktijdig met diltiazem worden behandeld niet hoger zijn dan 10/20 mg/dag.

- *Amlodipine:* Patiënten die gelijktijdig met amlodipine en simvastatine worden behandeld, hebben een verhoogd risico op myopathie. In een farmacokinetisch onderzoek gaf gelijktijdige toediening van amlodipine een 1,6-voudige toename in blootstelling van simvastatinezuur. Daarom mag de dosis Ezetimibe/Simvastatine EG bij patiënten die gelijktijdig met amlodipine worden behandeld niet hoger zijn dan 10 mg/20 mg per dag.

Lomitapide:
Het risico op myopathie en rabdomyolyse kan toenemen door gelijktijdige toediening van lomitapide en simvastatine (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Bij patiënten met HoFH die gelijktijdig met lomitapide worden behandeld, mag de dosis Ezetimibe/Simvastatine EG daarom niet hoger zijn dan 10/40 mg/dag.

Matige remmers van CYP3A:
Patiënten die andere geneesmiddelen innemen waarvan bekend is dat deze bij therapeutische doses samen met Ezetimibe/Simvastatine EG, met name hogere doses Ezetimibe/Simvastatine EG, een matig remmend effect op CYP3A4 hebben, kunnen een verhoogd risico op myopathie lopen (zie rubriek 4.4).

Remmers van het transporteiwit OATP1B1:
Simvastatinezuur is een substraat van het transporteiwit OATP1B1. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die remmers van het transporteiwit OATP1B1 zijn, kunnen tot verhoogde plasmaconcentraties van simvastatinezuur en tot een verhoogd risico op myopathie leiden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Remmers van Breast Cancer Resistant Protein (BCRP):

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die remmers zijn van BCRP, waaronder middelen die elbasvir en grazoprevir bevatten, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en een verhoogd risico op myopathie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Pompelmoessap: Pompelmoessap remt cytochroom P450 3A4. Gelijktijdig gebruik van grote hoeveelheden (meer dan 1 liter per dag) pompelmoessap en simvastatine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 7. Gebruik van 240 ml pompelmoessap 's ochtends en toediening van simvastatine 's avonds leidde ook tot een verhoging met een factor 1,9. Daarom moet gebruik van pompelmoessap tijdens behandeling met Ezetimibe/Simvastatine EG worden vermeden.

Colchicine: Bij patiënten met een nierfunctiestoornis zijn bij gelijktijdige toediening van colchicine en simvastatine myopathie en rabdomyolyse gemeld. Nauwkeurige klinische controle van patiënten die deze combinatie gebruiken, wordt aangeraden.

Rifampicine: Aangezien rifampicine een krachtige CYP3A4-induceerder is, kan de werkzaamheid van simvastatine verminderd zijn bij patiënten die langdurig met rifampicine (bijv. voor behandeling van tuberculose) worden behandeld. In een farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers was de oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) voor simvastatinezuur bij gelijktijdige toediening met rifampicine met 93 % verminderd.

Niacine: Er zijn gevallen van myopathie/rhabdomyolyse waargenomen bij gelijktijdige toediening van simvastatine en lipidenwijzigende doses (≥ 1 g/dag) niacine (zie rubriek 4.4).

Daptomycine: Het risico op myopathie en/of rabdomyolyse kan verhoogd zijn door gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijvoorbeeld simvastatine en ezetimibe/simvastatine) met daptomycine (zie rubriek 4.4).

Effecten van Ezetimibe/Simvastatine EG op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Ezetimibe
In preklinisch onderzoek is aangetoond dat ezetimibe geen geneesmiddelmetaboliserende cytochroom P450-enzymen induceert. Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen tussen ezetimibe en geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 en 3A4, of N-acetyltransferase.

Anticoagulantia: Gelijktijdige toediening van ezetimibe (10 mg eenmaal daags) had in een onderzoek bij 12 gezonde volwassen mannen geen significant effect op de biologische beschikbaarheid van warfarine en de protrombinetijd. Sinds het op de markt brengen van het product zijn er echter meldingen van een verhoogde International Normalised Ratio (INR) bij patiënten bij wie ezetimibe aan warfarine of fluindion werd toegevoegd. Als Ezetimibe/Simvastatine EG wordt toegevoegd aan warfarine, een ander coumarine-anticoagulans of fluindion moet de INR goed worden gecontroleerd. (zie rubriek 4.4).

Simvastatine
Simvastatine heeft geen remmend effect op cytochroom P450 3A4. Daarom zal simvastatine naar verwachting geen invloed hebben op de plasmaconcentraties van stoffen die via cytochroom P450 3A4 worden gemetaboliseerd.

Orale anticoagulantia: In twee klinische studies, de ene bij gezonde vrijwilligers en de andere bij patiënten met hypercholesterolemie, gaf simvastatine 20-40 mg/dag een matige versterking van het effect van coumarine-anticoagulantia: de protrombinetijd, gemeld als International Normalised Ratio (INR), nam vanaf een aanvangswaarde van 1,7 toe naar 1,8 en van 2,6 naar 3,4 in de studies met respectievelijk vrijwilligers en patiënten. Er zijn zeer zeldzame meldingen van een verhoogde INR. Bij patiënten die coumarine-anticoagulantia innemen moet de protrombinetijd worden vastgesteld voordat de behandeling met Ezetimibe/Simvastatine EG wordt opgestart en op regelmatige tijdstippen in de beginfase van de behandeling om er zeker van te zijn dat er geen significante wijziging van de

protrombinetijd optreedt. Zodra een stabiele protrombinetijd is vastgesteld, kan de protrombinetijd worden gecontroleerd met de intervallen die normaliter voor patiënten op coumarine-anticoagulantia worden aanbevolen. Als de dosis Ezetimibe/Simvastatine EG wordt gewijzigd of de toediening wordt stopgezet, moet dezelfde procedure worden herhaald. Behandeling met simvastatine is niet gepaard gegaan met bloedingen of met veranderingen van de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia innamen.

Pediatrische patiënten
Er zijn alleen interactiestudies uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Atherosclerose is een chronisch proces en normaal gesproken heeft stopzetting van het gebruik van lipidenverlagende geneesmiddelen tijdens de zwangerschap weinig invloed op het langetermijnrisico dat geassocieerd wordt met primaire hypercholesterolemie.

Ezetimibe/Simvastatine EG
Ezetimibe/Simvastatine EG is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van ezetimibe/simvastatine tijdens de zwangerschap. In dieronderzoek naar combinatietherapie is reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Simvastatine
De veiligheid van simvastatine bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Bij zwangere vrouwen zijn geen gecontroleerde klinische studies met simvastatine verricht. Er is in zeldzame gevallen melding gemaakt van aangeboren afwijkingen na intra-uteriene blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers. Bij analyse van ongeveer 200 prospectief gevolgde zwangerschappen waarbij tijdens het eerste trimester blootstelling aan simvastatine of een andere nauw verwante HMG-CoAreductaseremmer had plaatsgevonden, was de incidentie van aangeboren afwijkingen echter vergelijkbaar met die in de algemene populatie. Dit aantal zwangerschappen was statistisch voldoende om een verhoging van aangeboren afwijkingen ten opzichte van de achtergrondincidentie met een factor 2,5 of meer uit te sluiten.

Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat de incidentie van aangeboren afwijkingen bij nakomelingen van patiënten die simvastatine of een andere nauw verwante HMG-CoA-reductaseremmer hebben gebruikt, afwijkt van die in de algemene populatie, kan behandeling van de moeder met simvastatine bij de foetus een verlaging geven van de concentratie van mevalonaat, dat een precursor is van de cholesterolbiosynthese. Daarom mag Ezetimibe/Simvastatine EG niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, zwanger proberen te worden of die vermoeden dat zij zwanger zijn. Behandeling met Ezetimibe/Simvastatine EG moet worden opgeschort voor zolang de zwangerschap duurt of tot is vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is (zie rubriek 4.3).

Ezetimibe
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van ezetimibe tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Ezetimibe/Simvastatine EG is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding. In onderzoek bij ratten is aangetoond dat ezetimibe in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is niet bekend of de werkzame bestanddelen van Ezetimibe/Simvastatine EG bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid
Ezetimibe

Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek beschikbaar over het effect van ezetimibe op de vruchtbaarheid bij de mens. Ezetimibe had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

Simvastatine
Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek beschikbaar over het effect van simvastatine op de vruchtbaarheid bij de mens. Simvastatine had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werden geen studies uitgevoerd over het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of bij het bedienen van machines moet echter rekening worden gehouden dat duizeligheid gemeld is.

4.8 Bijwerkingen

Gelijktijdige toediening van ezetimibe en simvastatine is in klinisch onderzoek beoordeeld op veiligheid bij ongeveer 12 000 patiënten.

De frequentie van de bijwerkingen is als volgt aangegeven: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1 000, < 1/100), zelden (≥ 1/10 000, < 1/1 000), zeer zelden (< 1/10 000) inclusief geïsoleerde meldingen, niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die met ezetimibe/simvastatine werden behandeld (N = 2 404) en met een hogere incidentie dan placebo (N = 1 340).

Bijwerkingen met ezetimibe/simvastatine en met een hogere incidentie dan placebo

Systeem/orgaanklasse	**Bijwerkingen**	**Frequentie**
Psychische stoornissen	Slaapstoornis	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hoofdpijn	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, ongemak in de buik, pijn in de bovenbuik, dyspepsie, flatulentie, misselijkheid, braken	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus,huiduitslag	Soms
	Artralgie, spierspasmen, spierzwakte, musculoskeletale pijn, nekpijn, pijn in de extremiteiten	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, vermoeidheid, malaise, perifeer oedeem	Soms
Onderzoeken	verhogingen van ALAT en/of ASAT verhoogd CK in het bloed	Vaak
	Verhoogd bilirubine in het bloed, verhoogd urinezuur in het bloed, verhoogd gammaglutamyltransferase,	Soms

	verhoogde international normalised ratio, eiwit in de urine, gewichtsafname	

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met ezetimibe en simvastatine (N = 9 595) en met een hogere incidentie dan bij statines alleen (N = 8 883).

Bijwerkingen met ezetimibe/simvastatine en met een hogere incidentie dan statines

Systeem/orgaanklasse	**Bijwerkingen**	**Frequentie**
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, paresthesie	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Opgezette buik, diarree, droge mond, dyspepsie, flatulentie, gastro-oesofageale reflux, braken	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, uitslag, urticaria	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie	Vaak
	Artralgie, rugpijn, spierspasmen, spierzwakte, musculoskeletale pijn, pijn in de extremiteiten	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, pijn op de borst, vermoeidheid, perifeer oedeem	Soms
Onderzoeken	verhogingen van ALAT en/of ASAT	Vaak
	Verhoogd bilirubine in het bloed, verhoogd CK in het bloed verhoogd gammaglutamyltransferase,	Soms

Pediatrische patiënten

In een onderzoek bij adolescente (10-17 jaar) patiënten met heterozygote familiaire hypercholesterolemie (n = 248) zijn verhogingen van het ALAT en/of ASAT (≥ 3X ULN, opeenvolgend) waargenomen bij 3 % (4 patiënten) van de patiënten op ezetimibe/simvastatine versus 2 % (2 patiënten) in de groep met simvastatinemonotherapie; deze getallen waren respectievelijk 2 % (2 patiënten) en 0 % voor verhoging van het CPK (≥ 10X ULN). Er werden geen gevallen van myopathie gemeld.

Dit onderzoek was niet geschikt voor vergelijking van zeldzame geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen.

Patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS-voorval

In de IMPROVE-IT-studie (zie rubriek 5.1) waarbij 18.144 patiënten behandeld werden met ezetimibe/simvastatine 10/40 mg (n = 9067; van wie 6 % omhoog werd getitreerd naar ezetimibe/simvastatine 10/80 mg) of met simvastatine 40 mg (n = 9077; van wie 27 % omhoog werd getitreerd naar simvastatine 80 mg) waren de veiligheidsprofielen vergelijkbaar gedurende een mediane

follow-up van 6,0 jaar. Het percentage patiënten dat als gevolg van bijwerkingen de behandeling stopzette, was 10,6 % bij met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten en 10,1 % bij met simvastatine behandelde patiënten. De incidentie van myopathie was 0,2 % bij met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten en 0,1 % bij met simvastatine behandelde patiënten, waarbij myopathie werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of -pijn met een serum CK ≥ 10 maal ULN of twee opeenvolgende observaties van CK ≥ 5 en < 10 maal ULN. De incidentie van rabdomyolyse was 0,1 % voor ezetimibe/simvastatine en 0,2 % voor simvastatine, waarbij rabdomyolyse werd gedefinieerd als onverklaarbare spierzwakte of -pijn met een serum CK ≥ 10 maal ULN met bewijs van nierschade, ≥ 5 maal ULN en < 10 maal ULN bij twee opeenvolgende waarnemingen met bewijs van nierschade of CK ≥ 10.000 IE/l zonder bewijs van nierschade. De incidentie van opeenvolgende verhogingen van de transaminasen (≥ 3 x ULN) was 2,5 % voor ezetimibe/simvastatine en 2,3 % voor simvastatine (zie rubriek 4.4). Bijwerkingen gerelateerd aan de galblaas werden gemeld bij 3,1 % versus 3,5 % van de patiënten toegewezen aan respectievelijk ezetimibe/simvastatine en simvastatine. De incidentie van hospitalisatie vanwege cholecystectomie was 1,5 % in beide behandelingsgroepen. De diagnose van kanker (gedefinieerd als elke nieuwe maligniteit) gedurende dit onderzoek was respectievelijk 9,4 % versus 9,5 %.

Patiënten met chronisch nierlijden
In de Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (zie rubriek 5.1) waarin meer dan 9000 patiënten werden behandeld met ezetimibe/simvastatine 10/20 mg/dag (n = 4650) of placebo (n = 4620), waren de veiligheidsprofielen vergelijkbaar tijdens een mediane follow-up van 4,9 jaar. In dit onderzoek werden alleen ernstige bijwerkingen en stopzettingen als gevolg van bijwerkingen genoteerd. Het percentage stopzettingen als gevolg van bijwerkingen was vergelijkbaar (10,4 % bij patiënten behandeld met ezetimibe/simvastatine, vs. 9,8 % bij patiënten behandeld met placebo) (zie rubriek 4.4). De incidentie van myopathie/rabdomyolyse was 0,2 % bij met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten en 0,1 % bij met placebo behandelde patiënten. Opeenvolgende verhogingen van de transaminasen (> 3 x ULN) traden op bij 0,7 % van de met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten, vergeleken met 0,6 % van de met placebo behandelde patiënten. In dit onderzoek waren er geen statistisch significante verhogingen van de incidentie van vooraf gespecificeerde bijwerkingen, waaronder kanker (9,4 % voor ezetimibe/simvastatine, 9,5 % voor placebo), hepatitis, cholecystectomie of complicaties van galstenen of pancreatitis.

Laboratoriumwaarden
In onderzoek naar gelijktijdige toediening was de incidentie van klinisch belangrijke verhogingen van de serumtransaminasen (ALAT en/of ASAT ≥ 3x ULN, opeenvolgend) voor de met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten 1,7 %. Deze verhogingen waren over het algemeen asymptomatisch, gingen niet met cholestase gepaard en keerden na stopzetting of bij voortzetting van de behandeling terug naar de baseline (zie rubriek 4.4).

Klinisch belangrijke verhogingen van het CK (≥ 10 x ULN) werden bij 0,2 % van de met ezetimibe/simvastatine behandelde patiënten gezien.

Postmarketingervaring
De volgende additionele bijwerkingen zijn gemeld sinds het op de markt brengen van ezetimibe/simvastatine of tijdens klinisch onderzoek of bij gebruik sinds het op de markt brengen van een van de individuele bestanddelen:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: trombocytopenie, anemie

Zenuwstelselaandoeningen: perifere neuropathie, geheugenstoornis
Myasthenia gravis (frequentie niet bekend)

Oogaandoeningen: gezichtsvermogen wazig, gezichtsvermogen afgenomen (zelden)
Oculaire myasthenie (frequentie niet bekend)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: hoest, dyspneu, interstitiële longziekte (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen: verstopping, pancreatitis, gastritis

Huid- en onderhuidaandoeningen: alopecia, erythema multiforme, huiduitslag, urticaria, angio-oedeem; lichenoïde geneesmiddelenerupties (zeer zelden)

Immuunsysteemaandoeningen: overgevoeligheid, waaronder anafylactische reacties, anafylaxie (zeer zelden)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: spierkrampen, myopathie* (waaronder myositis), rabdomyolyse met of zonder acuut nierfalen (zie rubriek 4.4), tendinopathie, soms gecompliceerd door ruptuur; spierruptuur (zeer zelden).
niet bekend: immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)**
* In een klinisch onderzoek trad myopathie bij patiënten die werden behandeld met simvastatine 80 mg/dag vaker op dan bij patiënten die 20 mg/dag kregen (1,0 % respectievelijk 0,02 %) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
** Zeer zelden zijn gevallen van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gemeld, een auto-immuun myopathie, tijdens of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinekinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling; spierbiopsie waaruit necrotiserende myopathie blijkt zonder significante ontsteking; verbetering met immunosuppressieve middelen (zie rubriek 4.4).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen: verminderde eetlust

Bloedvataandoeningen: opvliegers, hypertensie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: pijn

Lever- en galaandoeningen: hepatitis/geelzucht, fataal en niet-fataal leverfalen, cholelithiase, cholecystitis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: erectiestoornis; gynaecomastie (zeer zelden)

Psychische stoornissen: depressie; insomnia

In zeldzame gevallen is een klaarblijkelijk overgevoeligheidssyndroom met enkele van de volgende kenmerken gemeld: angio-oedeem, lupusachtig syndroom, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, vasculitis, trombocytopenie, eosinofilie, verhoogde sedimentatiesnelheid van de rode bloecellen, artritis en artralgie, urticaria, lichtgevoeligheid, koorts, roodheid, dyspneu en malaise.

Laboratoriumwaarden: verhoogde alkalische fosfatase, afwijkende uitslag van leverfunctieonderzoek.

Bij gebruik van statines, waaronder simvastatine, zijn verhogingen van het HbA1c en nuchtere serumglucose gemeld.

Er zijn in samenhang met het gebruik van statines, waaronder simvastatine, zeldzame postmarketingmeldingen van cognitieve stoornis (bijv. geheugenverlies, vergeetachtigheid, amnesie, geheugenstoornis, verwardheid) gemeld. De meldingen zijn over het algemeen niet-ernstig en reversibel bij stopzetting van de statinebehandeling, met wisselende tijden tot het eerste optreden van de symptomen (1 dag tot jaren) en het verdwijnen van de symptomen (mediaan 3 weken).

De volgende bijkomende bijwerkingen werden gemeld met somige statines:
- slaapstoornissen, waaronder nachtmerries

- seksuele disfunctie
- diabetes mellitus: De **frequentie** hangt af van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchter bloedglucose ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Combinatie van ezetimibe en simvastatine
In geval van een overdosering moeten symptomatische en ondersteunende maatregelen worden genomen. Gelijktijdige toediening van ezetimibe (1000 mg/kg) en simvastatine (1000 mg/kg) werd in onderzoek naar acute toxiciteit met orale doses bij muizen en ratten goed verdragen. Bij deze dieren werden geen klinische tekenen van toxiciteit waargenomen. De geschatte orale LD_{50} voor beide species was ezetimibe ≥ 1000 mg/kg/simvastatine ≥ 1000 mg/kg.

Ezetimibe
In klinisch onderzoek werd toediening van ezetimibe 50 mg/dag aan 15 gezonde proefpersonen tot maximaal 14 dagen, of 40 mg/dag aan 18 patiënten met primaire hypercholesterolemie tot maximaal 56 dagen, over het algemeen goed verdragen. Er zijn enkele gevallen van overdosering gemeld; de meeste gingen niet met bijwerkingen gepaard. De gemelde bijwerkingen waren niet ernstig. Bij dieren werd na eenmalige orale doses tot 5000 mg/kg ezetimibe bij ratten en muizen en 3000 mg/kg bij honden geen toxiciteit waargenomen.

Simvastatine
Er zijn enkele meldingen van overdosering; de hoogst ingenomen dosis was 3,6 g. Alle patiënten herstelden zonder complicaties.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: HMG-CoA-reductaseremmers in combinatie met andere antilipaemica, ATC-code: C10BA02.

Ezetimibe/Simvastatine EG is een lipidenverlagend product dat de intestinale absorptie van cholesterol en aanverwante plantsterolen selectief remt en de endogene synthese van cholesterol remt.

Werkingsmechanisme

Ezetimibe/simvastatine

Cholesterol komt door intestinale absorptie en endogene synthese in het plasma. Ezetimibe/Simvastatine EG bevat ezetimibe en simvastatine, twee lipidenverlagende stoffen met complementaire werkingsmechanismen. Ezetimibe/Simvastatine EG verlaagt een verhoogd totaalcholesterol (totaal-C), LDL-C, apolipoproteïne-B (Apo-B), triglyceriden (TG), en non-high-density-lipoprotein-cholesterol (non-HDL-C), en verhoogt de high-density-lipoprotein-cholesterol (HDL-C) door dubbele remming van de absorptie en de synthese van cholesterol.

Ezetimibe
Ezetimibe remt de intestinale absorptie van cholesterol. Ezetimibe is oraal actief en heeft een werkingsmechanisme dat verschilt van andere klassen cholesterolverlagende stoffen (bijv. statines, galzuurbindende harsen [resinen], fibrinezuurderivaten en plantstanolen). Het moleculaire doelwit van ezetimibe is de steroltransporter, Niemann-PickC1-Like 1 (NPC1L1), die verantwoordelijk is voor de intestinale opname van cholesterol en fytosterolen.

Ezetimibe lokaliseert zich in de villi van de dunne darm en remt daar de absorptie van cholesterol, waardoor de darm minder cholesterol aan de lever afgeeft; statines verminderen de cholesterolsynthese in de lever en samen zorgen deze twee verschillende werkingsmechanismen voor een complementaire cholesterolverlaging. In een 2 weken durende klinische studie bij 18 patiënten met hypercholesterolemie werd de absorptie van cholesterol in de darmen door ezetimibe met 54 % geremd vergeleken met placebo.

In een serie preklinische studies is de selectiviteit van ezetimibe voor remming van de cholesterolabsorptie bepaald. Ezetimibe remde de absorptie van [^{14}C]-cholesterol zonder effect op de absorptie van triglyceriden, vetzuren, galzuren, progesteron, ethinylestradiol, of vetoplosbare vitaminen A en D.
Simvastatine
Na orale inname wordt simvastatine, een inactief lacton, in de lever gehydrolyseerd tot het overeenkomstige actieve bètahydroxyzuur, een krachtige remmer van HMG-CoA-reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym-A-reductase). Dit enzym katalyseert de omzetting van HMG-CoA in mevalonaat, een vroege en snelheidsbeperkende stap in de biosynthese van cholesterol.

Simvastatine blijkt zowel een normaal als een verhoogd LDL-C te verlagen. LDL wordt uit het very-low-density protein (VLDL) gevormd en wordt voornamelijk gekataboliseerd door de hoge-affiniteit-LDL-receptor. De LDL-verlagende werking van simvastatine houdt mogelijk verband met zowel verlaging van de concentratie VLDL-cholesterol (VLDL-C) als inductie van de LDL-receptor, met een verminderde productie en een verhoogd katabolisme van LDL-C tot gevolg. Ook het apolipoproteïne B wordt bij behandeling met simvastatine aanzienlijk verlaagd. Daarnaast geeft simvastatine een matige verhoging van de HDL-C en een verlaging van plasma-TG. Als gevolg van deze veranderingen worden de totaal/HDL-C- en LDL/HDL-C-ratio's verlaagd.

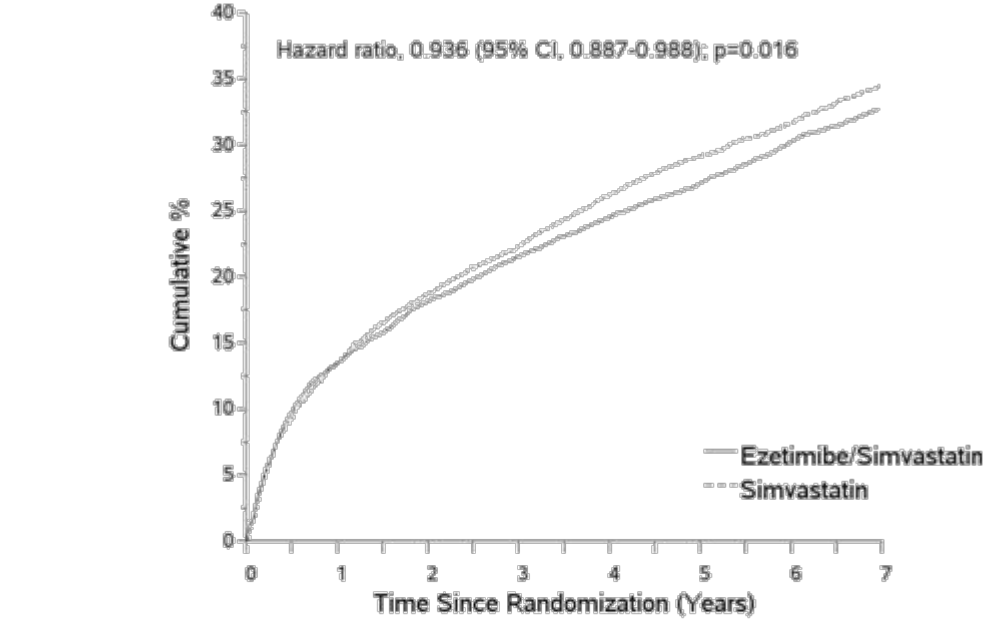
Klinische werkzaamheid en veiligheid

In gecontroleerd klinisch onderzoek gaf ezetimibe/simvastatine bij patiënten met hypercholesterolemie een significante verlaging van de totaal-C, LDL-C, Apo-B, TG en non-HDL-C, en een verhoging van de HDL-C.

Preventie van cardiovasculaire voorvallen
Van ezetimibe/simvastatine is bewezen dat het ernstige cardiovasculaire voorvallen vermindert bij patiënten met coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS-voorval.
De IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) studie was een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd multicenteronderzoek bij 18 144 patiënten die werden ingeschreven binnen 10 dagen na hospitalisatie wegens acuut coronair syndroom (ACS; of acuut myocardinfarct [MI] of instabiele angina pectoris [IAP]). Patiënten hadden een LDL-C ≤ 3,2 mmol/l (≤ 125 mg/dl) op het moment dat zij ACS vertoonden indien zij geen lipidenverlagende therapie kregen, of ≤ 2,6 mmol/l (≤ 100 mg/dl) indien zij wel een lipidenverlagende therapie kregen. Alle patiënten

werden 1:1 gerandomiseerd naar hetzij ezetimibe/simvastatine 10/40 mg (n = 9067) hetzij simvastatine 40 mg (n = 9 077) en gevolgd gedurende een mediane periode van 6,0 jaar.
De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 63,6 jaar; 76 % was man, 84 % was blank en 27 % was diabeet. De gemiddelde LDL-C-waarde tijdens het voorval dat kwalificerend was voor het onderzoek was 2,1 mmol/l (80 mg/dl) voor diegenen die een lipidenverlagende therapie kregen (n = 6390) en 2,6 mmol/l (101 mg/dl) voor diegenen die geen eerdere lipidenverlagende therapie kregen (n = 11.594). Voorafgaand aan de hospitalisatie wegens het kwalificerende ACS-voorval kreeg 34 % van de patiënten een statinetherapie. Na een jaar was de gemiddelde LDL-C voor patiënten die de therapie bleven volgen, 1,4 mmol/l (53,2 mg/dl) in de groep met ezetimibe/simvastatine en 1,8 mmol/l (69,9 mg/dl) in de groep met simvastatinemonotherapie. Lipidenwaarden werden in het algemeen verkregen bij patiënten die de onderzoekstherapie bleven volgen.
Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire dood, ernstige coronaire voorvallen (‘major coronary events’ [MCE]; gedefinieerd als niet-fataal myocardinfarct, hospitalisatie wegens gedocumenteerde instabiele angina pectoris, of elke coronaire revascularisatieprocedure die ten minste 30 dagen na toewijzing aan gerandomiseerde behandeling voorkwam), en niet-fatale beroerte. Het onderzoek toonde aan dat behandeling met ezetimibe/simvastatine een extra voordeel opleverde bij het verlagen van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire dood, MCE en niet-fatale beroerte vergeleken met simvastatine alleen (relatieve risicoverlaging van 6,4 %, p = 0,016). Het primaire eindpunt kwam voor bij 2 572 van de 9 067 patiënten (7 jaar Kaplan-Meier [KM] waarde van 32,72 %) in de ezetimibe/simvastatinegroep en bij 2 742 van 9 077 patiënten (7 jaar KM-waarde van 34,67 %) in de groep behandeld met alleen simvastatine (zie figuur 1 en tabel 1). De totale mortaliteit bleef ongewijzigd in deze hoog-risicogroep (zie tabel 1).
Er was een algeheel voordeel voor alle beroertes; er was echter een kleine, niet-significante toename in hemorragische beroerte bij de ezetimibe/simvastatinegroep vergeleken met simvastatine alleen (zie tabel 1). In onderzoeken naar langetermijnuitkomsten is het risico op hemorragische beroerte bij ezetimibe gelijktijdig toegediend met krachtigere statines niet onderzocht.
Het behandelingseffect van ezetimibe/simvastatine was in het algemeen consistent met de algemene resultaten verkregen over vele subgroepen, waaronder geslacht, leeftijd, ras, medische voorgeschiedenis van diabetes mellitus, baseline lipidenwaarden, eerdere statinetherapie, eerdere beroerte en hypertensie.

Figuur 1: Effect van ezetimibe/simvastatine op het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire dood, ernstige coronaire voorvallen en niet-fatale beroerte



Tabel 1
Ernstige coronaire voorvallen per behandelingsgroep bij alle gerandomiseerde patiënten in IMPROVE-IT

Uitkomst	**Ezetimibe/Simvastatine EG 10/40 mg[a] (N = 9067)**		**Simvastatine 40 mg[b] (N = 9077)**		**Hazard Ratio (95 % BI)**	**p-waarde**
	n	K-M %[c]	n	K-M %[c]		
Primair samengesteld werkzaamheidseindpunt						
(CV dood, ernstige coronaire voorvallen en niet-fatale beroerte)	2 572	32,72 %	2742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Secundaire samengestelde werkzaamheidseindpunten						
CHZ dood, niet-fataal MI, urgente coronaire revascularisatie na 30 dagen	1 322	17,52 %	1448	18,88 %	0,912 (0,847, 0,983)	0,016
MCE, niet-fatale beroerte, dood (alle oorzaken)	3 089	38,65 %	3246	40,25 %	0,948 (0,903, 0,996)	0,035
CV dood, niet-fataal MI, instabiele angina pectoris die hospitalisatie vereist, elke revascularisatie, niet-fatale beroerte	2 716	34,49 %	2869	36,20 %	0,945 (0,897, 0,996)	0,035
Componenten van primair samengesteld eindpunt en geselecteerde werkzaamheidseindpunten (eerste gebeurtenissen van genoemd voorval op elk moment)						
Cardiovasculaire dood	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Ernstig coronair voorval:						
Niet-fataal MI	945	12,77 %	1083	14,41 %	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Hospitalisatie vanwege instabiele angina pectoris	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Coronaire revascularisatie na 30 dagen	1 690	21,84 %	1793	23,36 %	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Niet-fatale beroerte	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
Alle MI (fatale en niet-fatale)	977	13,13 %	1118	14,82 %	0,872 (0,800, 0,950)	0,002
Alle beroertes (fatale en niet-fatale)	296	4,16 %	345	4,77 %	0,857 (0,734, 1,001)	0,052
Niet-hemorragische beroerte[d]	242	3,48 %	305	4,23 %	0,793 (0,670, 0,939)	0,007
Hemorragische beroerte	59	0,77 %	43	0,59 %	1,377 (0,930, 2,040)	0,110
Dood door willekeurige oorzaak	1 215	15,36 %	1231	15,28 %	0,989 (0,914, 1,070)	0,782

[a] 6 % werd omhoog getitreerd naar ezetimibe/simvastatine 10/80 mg.
[b] 27 % werd omhoog getitreerd naar simvastatine 80 mg.
[c] Kaplan-Meier schatting bij 7 jaar.
[d] omvat ischemische beroerte of beroerte van onbepaald type.

Primaire hypercholesterolemie
In een dubbelblind, placebogecontroleerd, 8 weken durend onderzoek werden 240 patiënten met hypercholesterolemie die al monotherapie met simvastatine kregen en niet de door de National Cholesterol Education Program (NCEP) aanbevolen LDL-C-streefwaarde (2,6 tot 4,1 mmol/l [100 tot 160 mg/dl]), afhankelijk van de baselinekenmerken) hadden bereikt, gerandomiseerd naar ezetimibe 10 mg of placebo naast hun eerder ingestelde therapie met simvastatine. Van de met simvastatine behandelde patiënten die bij baseline niet op hun LDL-C-streefwaarde waren (~80 %), bereikten significant meer patiënten die aan ezetimibe samen met simvastatine waren toegewezen hun LDL-C-streefwaarde bij het eindpunt van de studie dan patiënten die waren toegewezen aan placebo samen met simvastatine, 76 % respectievelijk 21,5 %.

De corresponderende LDL-C-verlagingen voor ezetimibe of placebo samen toegediend met simvastatine waren ook significant verschillend (27 % respectievelijk 3 %). Daarnaast gaf ezetimibe samen toegediend met simvastatine een significante verlaging van de totaal-C, Apo-B en TG versus placebo samen met simvastatine.

In een dubbelblind, 24 weken durend multicenteronderzoek werden 214 patiënten met diabetes mellitus type 2 die minimaal 3 maanden met thiazolidinedionen (rosiglitazon of pioglitazon) waren behandeld en minimaal 6 weken met simvastatine 20 mg waren behandeld, met een gemiddelde LDL-C van 2,4 mmol/l (93 mg/dl), gerandomiseerd naar hetzij simvastatine 40 mg of de gelijktijdig toegediende werkzame bestanddelen equivalent aan ezetimibe/simvastatine 10 mg/20 mg. Ezetimibe/simvastatine 10 mg/20 mg gaf een significant effectievere verlaging van de LDL-C (-21 % respectievelijk 0 %), totaal-C (-14 % respectievelijk -1 %), Apo-B (-14 % respectievelijk 2 %) en non-HDL-C (-20 % respectievelijk -2 %) tot onder de met simvastatine 20 mg waargenomen verlaagde waarden dan verdubbeling van de dosis simvastatine naar 40 mg. Er waren geen significante verschillen tussen de resultaten voor de HDL-C en TG tussen de twee behandelingsgroepen. De resultaten werden niet beïnvloed door de soort thiazolidinedion waarmee werd behandeld.

De werkzaamheid van de verschillende dosissterktes van ezetimibe/simvastatine (10 mg/10 mg tot 10 mg/80 mg per dag) werd aangetoond in een dubbelblind, placebogecontroleerd 12 weken durend multicenteronderzoek met alle beschikbare doses van ezetimibe/simvastatine en alle relevante doses van simvastatine. Wanneer patiënten die alle doses van ezetimibe/simvastatine kregen, werden vergeleken met diegenen die alle doses van simvastatine kregen, gaf ezetimibe/simvastatine een significante verlaging van de totaal-C, LDL-C en TG (zie tabel 2) en van Apo-B (-42 % respectievelijk -29 %), niet-HDL-C (-49 % respectievelijk -34 %) en C-reactief eiwit (-33 % respectievelijk -9 %). De effecten van ezetimibe/simvastatine op de HDL-C waren vergelijkbaar met die van simvastatine. Uit nadere analyse bleek dat ezetimibe/simvastatine de HDL-C in vergelijking met placebo significant verhoogde.

Tabel 2
Respons op ezetimibe/simvastatine bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (gemiddelde[a] % verandering t.o.v. onbehandelde baseline[b])

Behandeling					
Dagelijkse dosis	N	Totaal-C	LDL-C	HDL-C	TG[a]
Gepoolde gegevens (alle doses ezetimibe/simvastatine)[c]	353	-38	-53	+8	-28
Gepoolde gegevens (alle doses simvastatine)c	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimibe 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
Ezetimibe/simvastatine per dosis					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28

Simvastatine per dosis					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

[a] Voor triglyceriden, mediane % verandering t.o.v. baseline
[b] Baseline - gebruikt geen lipidenverlagend middel
[c] Ezetimibe/simvastatine gepoolde doses (10/10-10/80) gaf een significante verlaging van de totaal-C, LDL-C en TG versus simvastatine, en een significante verhoging van de HDL-C versus placebo.

In een overeenkomstig opgezette studie waren de resultaten voor alle lipidenparameters in het algemeen consistent. In een gepoolde analyse van deze twee studies waren de effecten van ezetimibe/simvastatine op de lipiden bij patiënten met TG boven of onder 200 mg/dl ongeveer gelijk.

In een dubbelblind, gecontroleerd klinisch multicenteronderzoek (ENHANCE) werden 720 patiënten met heterozygote familiaire hypercholesterolemie gerandomiseerd naar ezetimibe 10 mg in combinatie met simvastatine 80 mg (n = 357) of simvastatine 80 mg (n = 363) gedurende 2 jaar. Het primaire doel van de studie was het effect van combinatietherapie met ezetimibe/simvastatine te onderzoeken op de dikte van intima-media van de arteria carotis (carotid artery intima-media thickness – IMT) versus simvastatinemonotherapie. De invloed van deze surrogaatmarker op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is nog niet vastgesteld.

Het primaire eindpunt, verandering in gemiddelde IMT van alle zes carotissegmenten, was tussen de twee behandelingsgroepen niet significant (p = 0,29) verschillend, gemeten met B-mode-echografie. Met ezetimibe 10 mg in combinatie met simvastatine 80 mg of simvastatine 80 mg alleen nam gedurende de 2 jaar van het onderzoek de IMT toe met 0,0111 mm respectievelijk 0,0058 mm (gemiddelde carotis-IMT bij baseline 0,68 mm respectievelijk 0,69 mm).

Ezetimibe 10 mg in combinatie met simvastatine 80 mg verlaagde de LDL-C, totaal-C, Apo B en de TG significant sterker dan simvastatine 80 mg. De procentuele verhoging in HDL-C was voor de twee behandelingsgroepen vergelijkbaar. De voor ezetimibe 10 mg in combinatie met simvastatine 80 mg gemelde bijwerkingen pasten bij het bekende veiligheidsprofiel.

Ezetimibe/Simvastatine EG bevat simvastatine. In twee grootschalige placebogecontroleerde klinische studies, de Scandinavian Simvastatin Survival Study (20-40 mg; N = 4 444 patiënten) en de Heart Protection Study (40 mg; N = 20 536 patiënten), werden de effecten van behandeling met simvastatine beoordeeld bij patiënten met een hoog risico op coronaire voorvallen vanwege een bestaande coronaire hartziekte, diabetes, perifeer vaatlijden, voorgeschiedenis van beroerte of ander cerebrovasculair lijden. Simvastatine bleek een verlaging te geven van: het risico op totale mortaliteit door vermindering van CHZ-sterfte; het risico op niet-fataal myocardinfarct en beroerte; en de noodzaak tot coronaire en nietcoronaire revascularisatie-ingrepen.

In de Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) werd het effect beoordeeld van behandeling met simvastatine 80 mg versus 20 mg (mediane follow-up 6,7 jaar) op ernstige vasculaire voorvallen (major vascular events – MVE's: gedefinieerd als fatale CHZ, niet-fataal MI, coronaire revascularisatie-ingreep, niet-fatale of fatale beroerte of perifere revascularisatie-ingreep) bij 12 064 patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct. Er was geen significant verschil in de incidentie van MVE's tussen de 2 groepen: simvastatine 20 mg (n = 1553; 25,7 %) versus simvastatine 80 mg (n = 1477; 24,5 %); RR 0,94, 95 % BI: 0,88-1,01. Het absolute verschil in LDL-C tussen de twee groepen over de looptijd van het onderzoek was 0.35 ± 0.01 mmol/l. De veiligheidsprofielen tussen de twee behandelingsgroepen waren vergelijkbaar behalve dat de incidentie van myopathie ongeveer 1,0 % was voor patiënten die simvastatine 80 mg toegediend kregen vergeleken met 0,02 % voor patiënten die 20 mg toegediend kregen. Ongeveer de helft van deze myopathiegevallen trad op tijdens het eerste jaar van behandeling. De incidentie van myopathie tijdens elk volgend jaar van behandeling was ongeveer 0,1 %.

Pediatrische patiënten
In een dubbelblind, gecontroleerd multicenteronderzoek werden 142 jongens (Tanner-stadium II en hoger) en 106 postmenarchale meisjes van 10 tot 17 jaar oud (gemiddelde leeftijd 14,2 jaar) met heterozygote familiaire hypercholesterolemie (HeFH) met een baseline-LDL-C tussen 4,1 en 10,4 mmol/l willekeurig toegewezen aan hetzij ezetimibe 10 mg samen met simvastatine (10, 20 of 40 mg) of simvastatine (10, 20 of 40 mg) alleen gedurende 6 weken, gelijktijdig toegediend ezetimibe en 40 mg simvastatine of 40 mg simvastatine alleen gedurende de daaropvolgende 27 weken en open-label gelijktijdig toegediend ezetimibe en simvastatine (10 mg, 20 mg of 40 mg) gedurende nog eens 20 weken.

In week 6 gaf ezetimibe gelijktijdig toegediend met simvastatine (alle doses) een significante verlaging van de totaal-C (38 % vs. 26 %), LDL-C (49 % vs. 34 %), Apo B (39 % vs. 27 %), en niet-HDL-C (47 % vs. 33 %) in vergelijking met simvastatine (alle doses) alleen. De resultaten van de twee behandelingsgroepen waren voor TG en HDL-C vergelijkbaar (-17 % vs. -12 % en respectievelijk +7 % vs. +6 %). In week 33 waren de resultaten consistent met die in week 6 en aanzienlijk meer patiënten die ezetimibe en 40 mg simvastatine kregen (62 %) bereikten de ideale streefwaarde volgens NCEP AAP (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) voor LDL-C versus de groep die 40 mg simvastatine kreeg (25 %). In week 53, het einde van de open-label extensie, hielden de effecten op de lipidenparameters aan.

De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe samen toegediend met doses simvastatine boven 40 mg/dag zijn bij pediatrische patiënten van 10 tot 17 jaar niet onderzocht. De werkzaamheid van behandeling met ezetimibe op lange termijn bij patiënten jonger dan 17 jaar om de morbiditeit en mortaliteit in de volwassenheid te verminderen is niet onderzocht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ezetimibe/simvastatine in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hypercholesterolemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Homozygote familiaire hypercholesterolemie (HoFH)
Een dubbelblind, gerandomiseerd, 12 weken durend onderzoek werd verricht bij patiënten met een klinische en/of genotypische HoFH-diagnose. Gegevens werden geanalyseerd uit een subgroep patiënten (n = 14) die bij baseline simvastatine 40 mg kregen. Verhoging van de dosis simvastatine van 40 naar 80 mg (n = 5) gaf een verlaging van de LDL-C van 13 % ten opzichte van de baseline bij simvastatine 40 mg. Ezetimibe samen met simvastatine equivalent aan Ezetimibe- Simvastatine EG (10 mg/40 mg en 10 mg/80 mg gepoold, n = 9) gaf een vermindering van de LDL-C van 23 % ten opzichte van de baseline met simvastatine 40 mg. Bij deze patiënten die ezetimibe en simvastatine equivalent aan Ezetimibe- Simvastatine EG (10 mg/80 mg, n = 5) kregen, werd een LDL-C-verlaging van 29 % ten opzichte van de baseline met simvastatine 40 mg verkregen.

Preventie van ernstige vasculaire voorvallen bij chronisch nierlijden
De Study of Heart and Renal Protection (SHARP) was een multinationaal, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek bij 9438 patiënten met chronisch nierlijden, waarvan een derde bij baseline gedialyseerd werd. In totaal werden 4650 patiënten toegewezen aan ezetimibe/simvastatine 10/20 en 4 620 aan placebo, en gedurende een mediaan van 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 62; 63 % was man, 72 % blank, 23 % diabeet. Voor diegenen die niet gedialyseerd werden, was de gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m^2. Er waren geen inclusiecriteria voor lipiden. De gemiddelde LDL-C bij baseline was 108 mg/dL. Na een jaar was, ook bij patiënten die geen studiemedicatie meer gebruikten, de LDL-C verminderd met 26 % t.o.v. placebo door simvastatine 20 mg alleen en 38 % door ezetimibe/simvastatine 10/20 mg.

De in het SHARP-protocol voorgeschreven primaire vergelijking was een intention-to-treat-analyse van ernstige vasculaire voorvallen ("major vascular events" of MVE, gedefinieerd als niet-fataal MI of cardiale dood, beroerte, of een revascularisatieprocedure) bij alleen die patiënten die aanvankelijk waren

gerandomiseerd naar de groep met ezetimibe/simvastatine (n = 4 193) of de groep met placebo (4 191). Secundaire analyses omvatten hetzelfde samengestelde eindpunt, geanalyseerd voor de volledige cohort die werd gerandomiseerd (bij studiebaseline of in jaar 1) naar ezetimibe/simvastatine (n = 4 650) of placebo (n = 4 620), en de componenten van dit samengestelde eindpunt.

De primaire eindpuntanalyse liet zien dat ezetimibe/simvastatine het risico op ernstige vasculaire voorvallen significant verminderde (749 patiënten met voorvallen in de placebogroep vs 639 in de ezetimibe/simvastatinegroep) met een relatieve risicoreductie van 16 % (p = 0,001).

Desalniettemin liet deze studieopzet geen aparte bijdrage toe van de monocomponent ezetimibe aan de werkzaamheid om daarmee het risico op ernstige vasculaire voorvallen bij patiënten met chronisch nierlijden significant te verminderen.

De afzonderlijke componenten van MVE bij alle gerandomiseerde patiënten staan in tabel 3. Ezetimibe/simvastatine gaf een significante vermindering van het risico op beroerte en revascularisatie, met niet-significante numerieke verschillen ten gunste van ezetimibe/simvastatine voor niet-fatale MI en cardiale dood.

Tabel 3
Ernstige vasculaire voorvallen per behandelingsgroep bij alle gerandomiseerde patiënten in SHARP[a]

Uitkomst	**Ezetimibe/simvastatine 10 mg/20 mg (N = 4650)**	**Placebo (N = 4620)**	**Risk Ratio (95 % BI)**	**p-waarde**
Ernstige vasculaire voorvallen	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Niet-fataal MI	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Cardiale dood	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Alle beroertes	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Niet-hemorragische beroerte	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemorragische beroerte	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Alle revascularisaties	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Major Atherosclerotic Events (MAE)[b]	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

[a] Intention-to-treat-analyse voor alle SHARP-patiënten, gerandomiseerd naar ezetimibe/simvastatine of naar placebo, hetzij bij baseline of na 1 jaar
[b] MAE (major atherosclerotic events); gedefinieerd als het samengestelde eindpunt van niet-fataal myocardinfarct, coronaire dood, niet-hemorragische beroerte of revascularisatie

De absolute vermindering van de LDL-cholesterol die met ezetimibe/simvastatine werd verkregen, was lager bij patiënten met een lagere baseline-LDL-C (< 2,5 mmol/l) en patiënten op dialyse bij baseline dan bij de overige patiënten, en de corresponderende risicoreducties in deze groepen waren verminderd.

Aortastenose
De Simvastatine and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis (SEAS) studie was een dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek met een mediane duur van 4,4 jaar bij 1873 patiënten met asymptomatische aortastenose (AS), vastgesteld met de door Doppler gemeten piekstroomsnelheid in de aorta binnen het bereik van 2,5 tot 4,0 m/s. Alleen patiënten van wie men vond dat ze geen statine nodig hadden om het atherosclerotisch cardiovasculair risico te verminderen, mochten deelnemen. Patiënten werden willekeurig 1:1 toegewezen aan placebo of gelijktijdig toegediend ezetimibe 10 mg en simvastatine 40 mg per dag.

Het primaire eindpunt was een samenstelling van ernstige cardiovasculaire voorvallen, te weten cardiovasculaire dood, aortaklepvervanging, congestief hartfalen door progressie van AS, niet-fataal

myocardinfarct, coronaire bypassoperatie, percutane coronaire interventie, hospitalisatie wegens instabiele angina, en niet-hemorragische beroerte. Subcategorieën van het primaire eindpunt vormden de voornaamste secundaire eindpunten.

In vergelijking met placebo gaf ezetimibe/simvastatine 10/40 mg geen significante vermindering van het risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen. Voorvallen die het primaire eindpunt vormden, traden op bij 333 patiënten (35,3 %) in de ezetimibe/simvastatinegroep en bij 355 patiënten (38,2 %) in de placebogroep (hazard ratio in de ezetimibe/simvastatinegroep 0,96; 95 % BI 0,83 tot 1,12; p = 0,59). Aortaklepvervanging werd verricht bij 267 patiënten (28,3 %) in de ezetimibe/simvastatinegroep en bij 278 patiënten (29,9 %) in de placebogroep (hazard ratio 1,00; 95 % BI 0,84 tot 1,18; p = 0,97). In de ezetimibe/simvastatinegroep hadden minder patiënten ischemische cardiovasculaire voorvallen (n = 148) dan in de placebogroep (n = 187) (hazard ratio 0,78; 95 % BI 0,63 tot 0,97; p = 0,02), met name door het lagere aantal patiënten die een bypassoperatie ondergingen.

Kanker trad in de ezetimibe/simvastatinegroep vaker op (105 versus 70, p = 0,01). De klinische relevantie van deze waarneming is onzeker omdat in de grotere SHARP-studie het totaal aantal patiënten met een incidente kanker (438 in de ezetimibe/simvastatinegroep versus 439 in de placebogroep) niet verschillend was. Daarnaast was in de IMPROVE-IT-studie het totaal aantal patiënten met elke nieuwe maligniteit (853 in de ezetimibe/simvastatinegroep versus 863 in de simvastatinegroep) niet significant verschillend en daarom kon de bevinding van de SEAS-studie niet door SHARP of IMPROVE-IT worden bevestigd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij gelijktijdige toediening van ezetimibe en simvastatine werden geen klinisch significante farmacokinetische interacties gezien.

Absorptie

Ezetimibe/Simvastatine EG
Ezetimibe/Simvastatine EG is bio-equivalent aan gelijktijdig toegediend ezetimibe en simvastatine.

Ezetimibe
Na orale toediening wordt ezetimibe snel geabsorbeerd en in hoge mate geconjugeerd naar het farmacologisch actieve fenolglucuronide (ezetimibeglucuronide). De gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) treedt binnen 1 tot 2 uur op voor ezetimibeglucuronide en binnen 4 tot 12 uur voor ezetimibe. De absolute biologische beschikbaarheid van ezetimibe kan niet worden vastgesteld omdat de stof vrijwel onoplosbaar is in waterige media die geschikt zijn voor injectie.

Gelijktijdige toediening met voedsel (vetrijke of vetarme maaltijden) had geen effect op de orale biologische beschikbaarheid van ezetimibe toegediend als ezetimibe 10 mg tablet.

Simvastatine
De beschikbaarheid van het actieve β-hydroxyzuur in de systemische circulatie na een orale dosis simvastatine bleek minder dan 5 % van de dosis te zijn, passend bij uitgebreide hepatische first-passextractie. De belangrijkste metabolieten van simvastatine in menselijk plasma zijn het β-hydroxyzuur en daarnaast vier actieve metabolieten.

In verhouding tot de nuchtere toestand werden de plasmaprofielen van zowel de actieve als totale remmers niet beïnvloed bij toediening van simvastatine direct voor een proefmaaltijd.

Distributie

Ezetimibe

Ezetimibe en ezetimibeglucuronide worden bij mensen voor 99,7 % respectievelijk 88 tot 92 % aan plasma-eiwitten gebonden.

Simvastatine
Zowel simvastatine als het β-hydroxyzuur binden zich aan menselijke plasma-eiwitten (95 %).

Bij farmacokinetisch onderzoek met eenmalige en meermalige doses simvastatine bleek dat er na meermalige toediening geen accumulatie van het geneesmiddel optrad. In alle bovengenoemde farmacokinetische onderzoeken trad de maximale plasmaconcentratie van de remmende stoffen 1,3 tot 2,4 uur na toediening op.

Biotransformatie

Ezetimibe
Ezetimibe wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de dunne darm en de lever via glucuronideconjugatie (een fase-II-reactie) gevolgd door uitscheiding in de gal. Bij alle beoordeelde species is minimaal oxidatief metabolisme (een fase-I-reactie) waargenomen. Ezetimibe en ezetimibeglucuronide zijn de belangrijkste uit het geneesmiddel gevormde stoffen die in het plasma zijn waargenomen en vertegenwoordigen ongeveer 10 tot 20 % respectievelijk 80 tot 90 % van het totale geneesmiddel in het plasma. Zowel ezetimibe als ezetimibeglucuronide worden langzaam uit het plasma geëlimineerd, met aanwijzingen voor een significante enterohepatische recycling. De halfwaardetijd van ezetimibe en ezetimibeglucuronide is ongeveer 22 uur.

Simvastatine
Simvastatine is een inactief lacton dat *in vivo* vlot wordt gehydrolyseerd tot het overeenkomstige β-hydroxyzuur, een krachtige remmer van HMG-CoA reductase. De hydrolyse vindt voornamelijk in de lever plaats; hydrolyse in menselijk plasma verloopt zeer traag.

Bij de mens wordt simvastatine goed geabsorbeerd en ondergaat het een uitgebreide hepatische first-passextractie. De extractie in de lever hangt af van de hepatische doorbloeding. De lever is de primaire werkingsplaats, gevolgd door uitscheiding van geneesmiddelequivalenten in de gal. Als gevolg daarvan is de beschikbaarheid van actief geneesmiddel in de systemische circulatie laag.

Na een intraveneuze injectie van de β-hydroxyzuurmetaboliet was de halfwaardetijd gemiddeld 1,9 uur.

Eliminatie

Ezetimibe
Na orale toediening van ^{14}C-ezetimibe (20 mg) aan proefpersonen vertegenwoordigde totaal ezetimibe ongeveer 93 % van de totale radioactiviteit in het plasma. Ongeveer 78 % respectievelijk 11 % van de toegediende radioactiviteit werd in de feces respectievelijk urine gevonden gedurende een verzamelperiode van 10 dagen. Na 48 uur was er geen radioactiviteit meer detecteerbaar in het plasma.

Simvastatine

Simvastatinezuur wordt actief opgenomen in de hepatocyten door het transporteiwit OATP1B1.

Simvastatine is een substraat van de efflux transporter BCRP.

Na een orale dosis radioactief simvastatine bij de mens werd binnen 96 uur 13 % van de radioactiviteit in de urine en 60 % in de feces uitgescheiden. De in de feces teruggevonden hoeveelheid vertegenwoordigt geabsorbeerde geneesmiddelequivalenten die in de gal zijn uitgescheiden en ook niet-geabsorbeerd geneesmiddel. Na een intraveneuze injectie van de β-hydroxyzuurmetaboliet werd gemiddeld slechts 0,3 % van de intraveneuze dosis in de urine als remmende stof uitgescheiden.

Speciale populaties
SLCO1B1-polymorfisme
Dragers van het SLCO1B1-allel (c.521T>C) hebben een lagere OATP1B1-activiteit. De gemiddelde blootstelling (AUC) aan de belangrijkste actieve metaboliet, simvastatinezuur, is 120 % bij heterozygote dragers (CT) van het C-allel en 221 % bij homozygote (CC) dragers ten opzichte van patiënten die het meest voorkomende genotype (TT) hebben. Het C-allel heeft een frequentie van 18 % in de Europese populatie. Bij patiënten met SLCO1B1-polymorfisme bestaat er een risico op verhoogde blootstelling aan simvastatine, wat kan leiden tot een verhoogd risico op rabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
De absorptie en het metabolisme van ezetimibe zijn bij kinderen, adolescenten (10 tot 18 jaar) en volwassenen gelijkwaardig. Op basis van totaal ezetimibe zijn er geen farmacokinetische verschillen tussen adolescenten en volwassenen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor de pediatrische populatie < 10 jaar. De klinische ervaring bij kinderen en adolescenten omvat patiënten met HoFH, HeFH of sitosterolemie (zie rubriek 4.2).

Geriatrische patiënten
De plasmaconcentraties van totaal ezetimibe zijn ongeveer tweemaal zo hoog bij ouderen (≥ 65 jaar) als bij jongeren (18 tot 45 jaar). De LDL-C-verlaging en het veiligheidsprofiel zijn voor ouderen en jongeren die met ezetimibe worden behandeld vergelijkbaar (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie
Na een eenmalige dosis 10 mg ezetimibe was de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score 5 tot 6) ongeveer 1,7 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Bij onderzoek van 14 dagen met meermalige doses (10 mg/dag) bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score 7 tot 9) was de gemiddelde AUC van totaal ezetimibe op dag 1 en dag 14 ongeveer 4 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast. Omdat de effecten van een verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score > 9) niet bekend zijn, wordt ezetimibe voor deze patiënten niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierinsufficiëntie
Ezetimibe
Na een eenmalige dosis 10 mg ezetimibe bij patiënten met ernstig nierlijden (n = 8; gemiddelde CrCl ≤30 ml/min), was de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe ongeveer 1,5 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen (n = 9) (zie rubriek 4.2).

Daarnaast was er een patiënt in deze studie (na niertransplantatie en die meerdere geneesmiddelen kreeg, waaronder ciclosporine) waar de blootstelling aan totaal ezetimibe 12 maal hoger was.

Simvastatine
In een studie bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) waren de plasmaconcentraties van de totale remmende stoffen na een eenmalige dosis van een verwante HMG-CoA-reductaseremmer ongeveer twee maal hoger dan bij gezonde vrijwilligers.

Geslacht
De plasmaconcentraties totaal ezetimibe zijn bij vrouwen iets hoger (ongeveer 20 %) dan bij mannen. De LDL-C-verlaging en het veiligheidsprofiel zijn bij mannen en vrouwen die met ezetimibe worden behandeld vergelijkbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ezetimibe/simvastatine

In studies waar ezetimibe samen met simvastatine werd gegeven, waren de waargenomen toxische effecten hoofdzakelijk die welke gewoonlijk met statines gepaard gaan. Sommige van de toxische effecten waren meer uitgesproken dan die welke werden waargenomen tijdens behandeling met statines alleen. Dit wordt toegeschreven aan farmacokinetische en farmacodynamische interacties na gelijktijdige toediening. In de klinische studies traden dergelijke interacties niet op. Myopathie trad bij ratten alleen op na blootstelling aan doses die verscheidene malen hoger waren dan de therapeutische doses bij mensen (ongeveer 20 maal de AUC-waarde voor simvastatine tot 1800 maal de AUC-waarde voor de actieve metaboliet). Er waren geen aanwijzingen dat gelijktijdige toediening met ezetimibe het myotoxisch potentieel van simvastatine beïnvloedde.

Bij honden die gelijktijdig ezetimibe en statines kregen toegediend, werd bij blootstelling aan lage doses (≤ 1 maal de AUC bij de mens) enig effect op de lever waargenomen. Er werd een duidelijke toename van leverenzymen (ALAT, ASAT) zonder weefselnecrose gezien. Histopathologisch onderzoek van de lever (hyperplasie van de galwegen, accumulatie van pigment, mononucleaire celinfiltratie en kleine hepatocyten) leverde afwijkende leverwaarden op bij honden die gelijktijdig ezetimibe en simvastatine kregen toegediend. Deze veranderingen namen niet toe bij langdurig toediening van maximaal 14 maanden. Nadat de toediening was gestaakt, werd een algeheel herstel van de leverwaarden waargenomen. Deze bevindingen waren consistent met diegene beschreven voor HMGCoA-remmers of werden toegeschreven aan de zeer lage cholesterolwaarden die bij de betreffende honden werden bereikt.

Gelijktijdige toediening van ezetimibe en simvastatine was niet teratogeen bij ratten. Bij drachtige konijnen werd een gering aantal skeletale misvormingen (samengegroeide caudale wervels, lager aantal caudale wervels) waargenomen.

In een serie bepalingen *in vivo* en *in vitro* vertoonde ezetimibe, alleen of samen met simvastatine, geen genotoxisch potentieel.

Ezetimibe
Bij dierstudies naar de chronische toxiciteit van ezetimibe werd niet vastgesteld dat bepaalde organen gevoelig zouden zijn voor toxische effecten. Bij honden die vier weken lang met ezetimibe (≥ 0,03 mg/kg/dag) werden behandeld, steeg de cholesterolconcentratie in de gal met een factor 2,5 tot 3,5. In een eenjarig onderzoek bij honden die tot 300 mg/kg/dag kregen, werd echter geen verhoogde incidentie van cholelithiase of andere hepatobiliaire effecten waargenomen. Het belang van deze gegevens voor de mens is niet bekend. Een lithogeen risico in samenhang met therapeutisch gebruik van ezetimibe kan niet worden uitgesloten.

Onderzoeken naar carcinogeniteit op de lange termijn met ezetimibe waren negatief.

Ezetimibe had geen effect op de fertiliteit van mannetjes- of wijfjesratten en bleek bij ratten of konijnen niet teratogeen te zijn en had ook geen effect op prenatale of postnatale ontwikkeling. Ezetimibe in meermalige doses van 1000 mg/kg/dag passeerde bij drachtige ratten en konijnen de placentabarrière.

Simvastatine
Op basis van conventioneel dierexperimenteel onderzoek naar farmacodynamiek, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel zijn er geen andere risico's voor de patiënt dan die welke op grond van het farmacologisch mechanisme kunnen worden verwacht. Bij maximaal verdragen doses bij zowel de rat als het konijn veroorzaakte simvastatine geen foetale misvormingen en had het geen effect op de fertiliteit, de voortplanting of neonatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Lactosemonohydraat
Hypromellose
Natriumcroscarmellose
Microkristallijne cellulose
Ascorbinezuur
Citroenzuur
Gebutyleerd hydroxyanisol
Propylgallaat
Magnesiumstearaat

Pigmentmengsel:
Lactosemonohydraat
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

OPA/AL/PVC -Al blisterverpakkingen: 2 jaar.
Tablettencontainer van HDPE met een dop van PP en droogmiddel van silicagel: 2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/AL/PVC -Al blisterverpakkingen
Ezetimibe/Simvastatine EG 10 mg/10 mg tabletten
Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 50, 90, 98 en 100 tabletten

Ezetimibe/Simvastatine EG 10 mg/20 mg – 10 mg/40 mg – 10 mg/80 mg tabletten
Verpakkingsgrootten: 28, 30, 50, 90, 98 en 100 tabletten

Tablettencontainer van HDPE met een dop van PP en droogmiddel van silicagel:
Verpakkingsgrootten: 90 en 100

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ezetimibe/Simvastatine EG 10 mg/10 mg tabletten (blister): BE505813
Ezetimibe/Simvastatine EG 10 mg/10 mg tabletten (container): BE505804
Ezetimibe/Simvastatine EG 10 mg/20 mg tabletten (blister): BE505831
Ezetimibe/Simvastatine EG 10 mg/20 mg tabletten (container): BE505822
Ezetimibe/Simvastatine EG 10 mg/40 mg tabletten (blister): BE505857
Ezetimibe/Simvastatine EG 10 mg/40 mg tabletten (container): BE505840
Ezetimibe/Simvastatine EG 10 mg/80 mg tabletten (blister): BE505875
Ezetimibe/Simvastatine EG 10 mg/80 mg tabletten (container): BE505866

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/2017.

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2026.
Datum van herziening van de tekst: 02/2026.

Goedkeuringsdatum FAGG : 06/2026